

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Geschäftsführender Direktor: Univ.- Prof. Dr. Tilo Kircher

Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Der Einfluss positiver und negativer
formaler Denkstörungen auf die Lateralisierung von
Sprache bei Patienten mit Schizophrenie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten

Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps- Universität Marburg

vorgelegt

von

Wiebke Hahn

aus Mainz

Marburg,

2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 29.01.21

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. T. Kircher

1. Korreferent: Herr PD Dr. F. Theisen

INHALTSVERZEICHNIS

1	Schizophrenie.....	1
1.1	Krankheitsbild	1
1.1.1	Schizophreniedefinition und -konzept	1
1.1.2	Differentialdiagnosen	5
1.1.3	Symptome	6
1.1.4	Kognitive Domänen	9
1.1.5	Epidemiologie	10
1.1.6	Komorbiditäten und Suizidalität	10
1.1.7	Ätiologie und Pathogenese.....	11
1.1.8	Verlauf und Prognose	12
1.1.9	Therapieoptionen.....	13
1.2	Formale Denkstörungen.....	13
1.2.1	Übersicht	13
1.2.2	Kognitive Modellvorstellungen	19
1.2.3	Strukturelle Bildgebung	23
1.2.4	Funktionelle Bildgebung	23
1.3	Lateralisation von Sprache im Gehirn	27
1.3.1	Übersicht	27
1.3.2	Lateralisation bei Patienten mit Schizophrenie.....	29
1.4	Forschungsdesiderat und Forschungsfragen.....	30
1.5	Hypothesen	31
2	Methoden	32
2.1	Probanden.....	32
2.2	Psychopathologische Pretests	34
2.3	Material.....	34
2.4	Durchführung.....	35
2.4.1	Akquisition der Spontansprachdaten.....	35
2.4.2	Akquisition der Bildgebungsdaten	35
2.5	Auswertung.....	36
2.5.1	Behaviorale Daten.....	36
2.5.2	Funktionelle Bildgebungsdaten	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Whole brain Analyse	38
3.2	Peak voxel Analyse.....	41

4	Diskussion	45
4.1	Rechtshemisphärisches neuronales Netzwerk bei SZ.....	45
4.2	Lateralisierung von IFG und STG.....	46
4.3	Lateralisierung und Psychopathologie	48
4.4	Limitationen der Arbeit.....	50
4.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	51
5	Literaturverzeichnis.....	52
6	Anhang.....	63
6.1	TAT.....	63
6.2	Spontansprachtranskript.....	68
6.3	SAPS und SANS	73
6.4	TLI	73
6.5	Whole brain Analyse	74
6.6	Verzeichnis akademischer Lehrer.....	75
6.7	Danksagung.....	76

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMDP Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie

APA American Psychiatric Association

BA Brodmann Areal

BOLD Blood Oxygenation Level Dependent

DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DTI Diffusions-Tensor-Imaging

FDS Formale Denkstörungen

FMRT Funktionelle Magnetresonanztomographie

FTD Formal thought disorder

G Gyrus

GM German

ICD International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IFG Inferiorer frontaler Gyrus

KG Kontrollgruppe

MFG Mittlerer frontaler Gyrus

MTG Medialer temporaler Gyrus

MTL Medialer Temporallappen

NCL Nucleus

NFDS Negative Formale Denkstörungen

PFDS Positive formale Denkstörungen

PTBS Posttraumatische Belastungsstörung

SANS Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS Scale for the Assessment of Positive Symptoms

SD Standard Deviation

SFG Superiorer frontaler Gyrus

STG Superiorer temporaler Gyrus

SZ Gruppe der Patienten mit Schizophrenie

T Tesla

TALD Rating scale for the assessment of objective and subjective formal thought and language disorders

TAT Thematic Apperception Test

TDI Thought Disorder Index

TLC Thought, Language and Communication disorders

TLI Thought and Language Index

TMT Trail Making Test

VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Netzwerkmodell zur Spreading of semantic activation.....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 2: fMRT- Darstellung der Hirnregionen bei 6 Patienten mit Schizophrenie, in welchen die BOLD-Antwort mit pFDS korrelierte.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 3: Spreading of semantic activation model im Satzzusammenhang (Produktion und Perzeption von Sprache) bei Gesunden.</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 4: Aktivierungsunterschiede im rechten STG (58, 4, -14) innerhalb der Gruppe und im Gruppenvergleich während der Sprachproduktion und experimentellen Pausen</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 5: Aktivierungsunterschiede im rechten Rolandischen Operculum (60, 4, 16) innerhalb der Gruppe und im Gruppenvergleich während der Sprachproduktion und experimentellen Pausen.....</i>	<i>40</i>
Im Anhang:	
<i>Abbildung A 1: Feld – Landarbeit (TAT Bild 1)</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung A 2: Höhle (TAT Bild 2).....</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung A 3: Junge Frau und Mann (TAT Bild 3)</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung A 4: Junger Mann und alter Mann (TAT Bild 4)</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung A 5: Frau mit Kind auf Treppe (TAT Bild 7)</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung A 6: Frau beobachtet zweite Frau (TAT Bild 10)</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung A 7: Junge mit Geige (TAT Bild 12)</i>	<i>66</i>
<i>Abbildung A 8: Traurige Frau an Tür (TAT Bild 14)</i>	<i>66</i>
<i>Abbildung A 9: Whole brain Analyse</i>	<i>74</i>

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Übersicht über die klinische Gruppe.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 2: Gruppenmatching der klinischen Gruppe (SZ) und der Kontrollgruppe (KG).....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 3: Korrelationen zwischen der Wortproduktion pro 20 Sekunden Block (SZ block words) und den psychopathologischen Vortests im Bereich des rechten STG.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 4: Korrelationen zwischen der Wortproduktion pro 20 Sekunden Block (SZ block words) und den psychopathologischen Vortests im Bereich des rechten Rolandischen Operculums</i>	<i>43</i>

Im Anhang:

<i>Tabelle A 1: Reihenfolge Präsentation der TAT-Bilder</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle A 2: FDS-relevante SANS Subskalen mit Auswertung exemplarisch für VP 101</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle A 3: FDS-relevante SAPS Subskalen mit Auswertung exemplarisch für VP 101.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle A 4: TLI Auswertung exemplarisch für VP 101</i>	<i>73</i>

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die bisherige Forschungslage zu neuronalen Korrelaten der Spontansprachproduktion bei Patienten mit Schizophrenie und formalen Denkstörungen lässt die Aktivierung eines rechtshemisphärischen neuronalen Netzwerkes unter Einbezug traditioneller Sprachareale wie dem STG und IFG vermuten. Bisher liegen wenig Daten über korrelative Zusammenhänge zwischen der Wortproduktion dieser invers lateralisierten Areale und den für die Schizophrenie typischen formalen Denkstörungen vor.

Methoden: Fünfzehn rechtshändige deutschsprachige Patienten mit der Diagnose einer chronischen Schizophrenie wurden nach den Kriterien Alter, Bildung und Geschlecht mit gesunden Kontrollprobanden gematcht. Für die klinische Gruppe erfolgte die Objektivierung formaler Denkstörungen über die Erhebung von SAPS bzw. SANS und dem TLI. Im 3-Tesla-fMRT liegend bestand die Aufgabe der Versuchspersonen darin insgesamt acht Bilder des TAT für jeweils eine Minute zu beschreiben. Die Spontansprache wurde aufgezeichnet, in 20-Sekunden-Episoden unterteilt und die Wortanzahl pro Episode anschließend mit den psychopathologischen Befunden korreliert.

Ergebnisse: Im Gegensatz zu den Kontrollprobanden aktivierte die klinische Gruppe während der Produktion von Spontansprache primär ein rechtshemisphärisches neuronales Netzwerk unter Einbezug traditioneller Sprachareale wie dem STG und IFG. Die Wortanzahl pro 20-Sekunden-Episode im Bereich des rechten STG und IFG/Bereich Rolandisches Operculum korrelierte dabei negativ mit positiven formalen Denkstörungen.

Schlussfolgerung: Als mögliche Ursachen für diese inverse Lateralisierung klassischer sprachrelevanter Areale bei Schizophreniepatienten sind neben hirnstrukturellen Veränderungen, genetische Aberrationen sowie deviante Transmittersysteme insbesondere in sprachrelevanten Arealen zu diskutieren. Die Negativkorrelationen mit den PFDS lassen sich unter anderem durch die hinsichtlich psychopathologischer Symptome heterogene Patientengruppe mit einer chronischen

antipsychotischen Medikation erklären. In weiterführenden Studien sollten diesbezüglich auch neuropsychologische Aspekte, wie bsw. Wortflüssigkeitstests berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, FDS, fMRT, Spontansprache, inverse Lateralisierung

SUMMARY

Background: According to previous imaging studies in the investigation of neural correlation of spontaneous speech in schizophrenia patients and formal thought disorder, right hemispheric neural network activation can be assumed, including STG and IFG as traditional speech relevant areas. To date, comparable imaging data for the linkage between speech production in those areas and psychopathology is missing.

Methods: Fifteen right-handed, native German patients with schizophrenia were matched with fifteen healthy control subjects for age, sex and education. Formal thought disorders were objectified by using SAPS, SANS and TLI. Subjects described eight pictures from TAT, for one minute each, while BOLD signal changes were measured with 3-T-fMRI. Spontaneous speech was recorded, divided into episodes of twenty seconds and then words per episode were correlated with psychopathologic tests.

Results: In contrast to control subjects, patients showed right hemispheric neural activation during production of spontaneous speech. In right STG and IFG/ Rolandic operculum, words per episode were negatively correlated with positive formal thought disorder.

Conclusion: As possible causes for those present findings of inverse lateralization of classical speech-relevant areas in schizophrenia, structural abnormalities as well as genetic aberrations and deviant transmitter systems – particularly in speech relevant areas – should be discussed. Negative correlation between speech production and positive FTD can be explained by heterogeneity of the clinical group and their chronically antipsychotic medication. In further research, neuropsychological aspects like verbal fluency should also be considered.

Keywords: schizophrenia, FTD, fMRI, spontaneous speech, inverse lateralization

I THEORETISCHER HINTERGRUND

1 Schizophrenie

1.1 Krankheitsbild

1.1.1 Schizophreniedefinition und -konzept

Wahrnehmung, Denken, Handeln und Fühlen stellen die „wesentlichen Domänen menschlichen Verhaltens und Erlebens“ (Falkai, 2008, S. 42) dar. Diese können bei dem psychiatrischen Krankheitsbild der Schizophrenie verändert sein. Da es sich entgegen der verbreiteten Laienmeinung und irreführenden Terminologie¹ bei der Schizophrenie nicht um eine Spaltung der Persönlichkeit oder gar Seele handelt, ist für das Verständnis der Krankheit als solche sowie des heutigen Schizophreniekonzepts ein Rückblick auf dessen historische Entwicklung erforderlich (Kircher, 2003):

Als Erstbeschreiber des Krankheitsbildes gilt der deutsche Psychiater Emil Kraepelin (1856-1927). Dieser beschrieb 1893 mit der *Dementia praecox* eine „subacute Entwicklung eines eigenartigen, einfachen geistigen Schwächezustandes im jugendlichen Alter“ (Kraepelin, 1893, S. 435). Später präziserte Kraepelin die *Dementia praecox* dahingehend, dass sie

„sich aus einer Reihe von Zustandsbildern zusammen[setzt], deren gemeinsames Kennzeichen eine eigenartige Zerstörung des inneren Zusammenhanges der psychischen Persönlichkeit mit vorwiegender Schädigung des Gemütslebens und des Willens bildet“ (Kraepelin, 1913, S. 668).

Kraepelin sah den Krankheitsbeginn im frühen Erwachsenenalter zwischen dem 15. bis 23. Lebensjahr (Kraepelin, 1893, S. 436). Symptomatisch weise der Betroffene² bei guten Gedächtnisleistungen und klarem Bewusstsein eine „unbegreifliche

¹ Griech. *schízein*: spalten, zersplittern; *phrén*: Geist, Gemüt

² Aus Gründen der erleichterten Lesbarkeit wird im Rahmen dieses Promotionsprojekts überwiegend das generische Maskulinum verwendet. An dieser Stelle wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass damit auch weibliche sowie andere Geschlechteridentitäten eingeschlossen bzw. mitgemeint sind.

Urtheilslosigkeit“ (Kraepelin, 1893, S. 437) auf, sowie eine „Zerfahrenheit seines gesamten Denkens“ (Kraepelin, 1893, S. 437). Des Weiteren fänden sich stark variierende Affektzustände. Auch im sprachlichen Bereich zeigten sich Krankheitssymptome durch

„theatralisches Declamieren, häufiges Wiederholen bestimmter Moderedensarten, altbackener Witze, hochtönender Phrasen, absichtliche Verdrehung der Wörter, affectirtes Lispeln, Einmischung ungewöhnlicher, mundartlicher oder fremdsprachiger Ausdrücke und Sätze“ (Kraepelin, 1893, S. 438).

Der Terminus *Schizophrenie* als solcher wurde schließlich 1911 durch den Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) geprägt. Dieser sah in der „Spaltung der verschiedensten psychischen Funktionen“ (Bleuler, 1911, S. 5) das wichtigste Charakteristikum und Grundsymptom des Krankheitsbildes:

„Mit dem Namen der Dementia praecox oder der Schizophrenie bezeichnen wir eine Psychosegruppe, die bald chronisch, bald in Schüben verläuft, in jedem Stadium halt machen oder zurückgehen kann, aber wohl keine volle Restitutio ad integrum erlaubt. Sie wird charakterisiert durch eine spezifisch geartete, sonst nirgends vorkommende Alteration des Denkens und Fühlens und der Beziehungen zur Außenwelt“ (Bleuler, 1911, S. 6).

Nach Bleuler seien weitere Grundsymptome dieser „Verblödung“ (Bleuler, 1911, S. 6) veränderte Assoziationsfähigkeiten sowie stark veränderte Stimmungslagen bei gleichzeitigem Fehlen primärer Störungen der Orientierung, Wahrnehmung oder des Gedächtnisses (Bleuler, 1911). Zusätzlich träten sogenannte „akzessorische Symptome“ (Bleuler, 1911, S. 6) auf, wie „Wahnideen, Verwirrtheiten, Dämmerzustände, manische und melancholische Affektschwankungen [und] katatone Symptome“ (Bleuler, 1911, S. 6). Neben dieser Einteilung der Schizophreniesymptome in grundlegende und akzessorische, nahm Bleuler eine Krankheitseinteilung in vier Unterformen vor: So wies der sogenannte *paranoide Typus* vor allem Halluzinationen und Wahnvorstellungen auf. Hauptsymptom des *katatonen Typus* sei die Katatonie. Während die *Hebephrenie* durch partiell hinzukommende akzessorische Symptome charakterisiert sei, wies der Typ der *einfachen Schizophrenie* nur die oben genannten Grundsymptome auf (Bleuler, 1911).

Einige Jahrzehnte später unterschied der deutsche Psychiater Kurt Schneider (1887-1967) in seiner *Klinischen Psychopathologie* (1959) Schizophreniesymptome ersten und zweiten Ranges (Schneider, 1959). Als Erstrangsymptome der Schizophrenie beschrieb er diejenigen Symptome, welche maßgeblich für deren Diagnosestellung seien. Zu diesen zählten neben dem Lautwerden von Gedanken, das Stimmenhören unterschiedlicher Qualität (dialogisch, kommentierend, imperativ), der Entzug sowie die Ausbreitung von Gedanken, die Wahrnehmung von Wahn sowie alles Weitere von außen Eingeebene, was Gedanken, Wahrnehmung, Willen und Fühlen beeinflusse (Schneider, 1959). Hinsichtlich der Symptome zweiten Ranges verwies der Psychiater auf alle anderen, bei dem Krankheitsbild der Schizophrenie auftretenden „Erlebnisweisen“ (Schneider, 1959, S. 130). Zu diesen zählten affektive Veränderungen, andere Sinnestäuschungen als akustische Halluzinationen und die Wahnidee (Schneider, 1959).

In der heutigen Diagnosestellung einer Schizophrenie finden vor allem zwei Krankheitsklassifikationssysteme Anwendung: das von der WHO herausgegebene international gültige Klassifikationssystem für Krankheiten (ICD-10³) sowie der von der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (APA) herausgegebene diagnostische Leitfaden für psychische Störungen (DSM-V⁴). Beide Systeme orientieren sich dabei stark an Schneiders Symptomeinteilung der Schizophrenie in Erst- und Zweitrangsymptome. Gemäß der aktuellen Version des ICD-10 von 2020, handelt es sich bei der Schizophrenie - beziehungsweise den schizophrenen Störungen - um „grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung (...) [die durch] inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet [sind]“ (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*). Bewusstsein und Intellekt sind dabei unbeeinträchtigt. Dennoch können bei längerer Krankheitsdauer kognitive Defizite entstehen. Zur Diagnosestellung und Einteilung einer Schizophrenie in bestimmte Subtypen ist unter Ausschluss (hirn-)organischer oder substanzinduzierter Psychosen über einen festgelegten Zeitraum von einem Monat das Vorliegen charakteristischer Symptome erforderlich. Zu diesen zählen neben dem Lautwerden, Eingeben, Entzug oder der

³ Engl.: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*

⁴ Engl.: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

Ausbreitung von Gedanken unter anderem der Wahn, Denkstörungen und die Wahrnehmung kommentierender Stimmen (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*). Auf die hier erwähnten Symptome wird im Kapitel 1.1.3 genauer eingegangen. Anhand verschiedener, typischerweise gemeinsam auftretender Symptomkombinationen werden im ICD-10 mit den Codes F20.0 bis F20.9 insgesamt 10 verschiedene Subtypen schizophrener Erkrankungen differenziert, wobei die *paranoide* (F20.0) und die *hebephrene Schizophrenie* (F20.1) die am häufigsten auftretenden Formen (AMDP, 2018) darstellen. Charakteristisch für die *paranoide Schizophrenie* (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*) sind paranoide Wahnvorstellungen, die häufig mit akustischen Halluzinationen und Wahrnehmungsstörungen vergesellschaftet sind. Das Auftreten von Störungen der Stimmung, des Antriebs oder der Sprache sowie das Vorliegen einer Katatonie sind bei dieser Form per definitionem reduziert oder bleiben vollständig aus. Der in der Regel nur bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftretende Subtyp der *hebephrenen Schizophrenie* (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*) ist vor allem durch Affektveränderungen gekennzeichnet. Wahnvorstellungen und Halluzinationen treten nur partiell auf. Die Betroffenen weisen Veränderungen in ihrem Verhalten (Verantwortungslosigkeit, Unvorhersehbarkeit und Manierismen⁵) auf. Aufgrund einer rasch progredienten Affektverflachung, Antriebsarmut sowie sozialer Rückzugstendenzen ist die Prognose dieses Subtyps ungünstig. Nach DSM-V ist zur Diagnosestellung einer Schizophrenie über einen festgelegten Zeitraum von 4 Wochen das Vorliegen von mindestens 2 aus 5 charakteristischen Symptomen erforderlich (Falkai et al., 2018). Zu diesen zählen neben dem Auftreten von Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Desorganisation der Sprechweise, katatones oder desorganisiertes Verhalten und Negativsymptome (vgl. hierzu Kap. 1.1.3). Im Gegensatz zur ICD-10 nimmt das DSM-V keine Unterteilung der Schizophrenie in Subtypen vor.

Anhand dieser kurzen Übersicht über die historische Entwicklung des Schizophreniekonzepts wird unter Berücksichtigung aktueller, voneinander abweichender Klassifikationssysteme wie dem ICD-10 oder DSM-V deutlich, dass es sich bei dem

⁵ Psychopathologisches Symptom, bei dem im Rahmen einer Störung von Antrieb und Psychomotorik „sonderbare, unnatürliche, gekünstelte, posenhafte Züge des Verhaltens“ (Möller et al., 2009, S. 61) beobachtet werden können.

Konzept der Schizophrenie prinzipiell um ein „wandelbares Konstrukt“ (Kircher, 2003, S. 7) handelt, das sich letztlich „aus einem Cluster von Symptomen und Verlaufskriterien“ (Kircher, 2003, S. 7) zusammensetzt.

1.1.2 Differentialdiagnosen

In der Diagnosestellung einer Schizophrenie sollte zunächst eine gründliche organische und substanzinduzierte Ausschlussdiagnostik erfolgen. In der psychiatrischen Differentialdiagnostik sollten *schizoaffective*, *schizophreniforme*, *schizotype*, *akut psychotische* sowie *wahnhafte* und *bipolare Störungen*, eine *Major Depression*, *Zwangs-*, *posttraumatische Belastungs-* sowie *Autismus-Spektrumsstörungen* berücksichtigt werden:

Bei der *schizoaffectiven Störung* (F25.-) treten sowohl affektive als auch schizophrene Symptome auf. Da sich die schizophrenen Symptome jedoch nur während einer depressiven oder manischen Phase darstellen, kann weder die Diagnose Major Depression bzw. bipolare Störung mit katatonen oder psychotischen Merkmalen, noch die Diagnose Schizophrenie gestellt werden (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*; Ebert & Loew, 1999; Falkai et al., 2018)

Im Rahmen einer *schizophreniformen Störung* (F20.8) stellen sich die Symptome für einen kürzeren Zeitraum dar (i.d.R. kürzer als 4 Wochen), als es für die Diagnosestellung einer Schizophrenie erforderlich ist (Ebert & Loew, 1999; Falkai et al., 2018). Bei der *schizotypen Störung* (F21) stehen vor allem Persönlichkeitsmerkmale wie verschrobenes Verhalten, abnorme Stimmung und abnormes Denken im Vordergrund. Zwar weisen diese Symptome auf eine Schizophrenie hin, sie bricht bei dem Betroffenen jedoch nicht als solche aus (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*; Falkai et al., 2018). Die *akute psychotische Störung* (F23.-), bei der neben Wahngedanken auch Halluzinationen auftreten können, ist dadurch charakterisiert, dass keine Prodromalsymptome auftreten, sich der Beginn als akut erweist und es innerhalb kurzer Zeit zu einer Symptomrückbildung kommt. Als ursächlich wird häufig ein belastendes Ereignis angesehen. Eine sichere Abgrenzung zur Schizophrenie ergibt sich jedoch nur aus dem weiteren Verlauf der Erkrankung (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*; Ebert & Loew, 1999; Falkai et al., 2018).

Bei der *wahnhaften Störung* (F22.-) liegt ein systematisierter Wahn vor. Weitere, schizophrenietypische Symptome, wie Halluzinationen oder Zerfahrenheit des Denkens fehlen jedoch (*DIMDI - ICD-10-GM Version 2020*; Ebert & Loew, 1999; Falkai et al., 2018).

Im Gegensatz zur Schizophrenie treten sowohl bei einer *bipolaren Störung* (F31.) als auch bei einer *Major Depression* (F32.3) mit katatonen oder psychotischen Merkmalen Wahnsymptome sowie Halluzinationen ausschließlich während einer manischen beziehungsweise depressiven Phase auf (Falkai et al., 2018).

Auch *Zwangsstörungen* (F42.-) sind von der Schizophrenie abzugrenzen. Zwar können Zwangsbetroffene eine fehlende Krankheitseinsicht zeigen sowie von der Unverrückbarkeit ihrer Zwangsgedanken und deren Ausführung überzeugt sein. Andere, schizophrenietypische Symptome liegen bei diesem Krankheitsbild jedoch nicht vor (Ebert & Loew, 1999; Falkai et al., 2018).

Die *posttraumatische Belastungsstörung* (PTBS; F43.1), die häufig mit halluzinationsähnlichem Wiedererleben assoziiert ist, setzt – im Gegensatz zur Entstehung einer Schizophrenie – ein in der Vergangenheit liegendes traumatisches Ereignis voraus. Dieses wird von Betroffenen in Flashbacks immer wieder erlebt (Falkai et al., 2018).

Auch die *Autismus-Spektrumsstörungen* (F84.-) können mit psychoseähnlichen Zuständen einhergehen. Zusätzlich finden sich jedoch in der Regel Auffälligkeiten in der Kognition sowie sozialen Interaktion und Kommunikation (Falkai et al., 2018).

1.1.3 Symptome

Allgemein lassen sich hinsichtlich der Symptomatik bei Patienten mit Schizophrenie sogenannte Positiv- von Negativsymptomen abgrenzen. Bei der Positivsymptomatik kommt zu dem „normalen“ Erleben etwas hinzu, während bei der Negativsymptomatik etwas von dem „normalen“ Erleben abgezogen wird (Lautenbacher, 2008).

Zu den Positivsymptomen zählen vor allem *akustische Halluzinationen, Ich-Störungen, formale Denkstörungen, Wahn* und *katatone Symptome*.

Halluzinationen stellen Sinnestäuschungen dar, die auf allen Sinnesebenen möglich sind. Durch das Fehlen einer tatsächlichen Reizquelle können sie von illusionären Verkennungen abgegrenzt werden (AMDP, 2018). Weiterhin sind sie willentlich

nicht beeinflussbar und treten nur im Wachzustand auf, wodurch sie sich von Imaginationen beziehungsweise Träumen unterscheiden (Hubl et al., 2008). Als häufigste Form der Halluzination bei Patienten mit Schizophrenie gelten akustische Halluzinationen⁶ (Hubl et al., 2008; Lieb et al., 2019). Diese können in Gestalt imperativer, dialogischer oder kommentierender Stimmen sowie in Form von Gedankenlautwerden auftreten. Akustische Halluzinationen wurden bereits von Kurt Schneider zu den Erstrangsymptomen der Schizophrenie gezählt (Schneider, 1959) und gelten noch heute in Klassifikationssystemen wie der ICD-10 oder dem DSM-V zu den schizophrenietypischen Symptomen.

Ich-Störungen stellen Störungen der Meinhaftigkeit dar (Lieb et al., 2019) und wurden von Kurt Schneider ebenfalls zu den Erstrangsymptomen der Schizophrenie gezählt (Schneider, 1959). Die Betroffenen erleben eine Veränderung der Ich-Umweltgrenze beziehungsweise des personenbezogenen Einheitserlebens (AMDP, 2018). Zu den Ich-Störungen zählen die Ausbreitung, Eingebung sowie der Entzug von Gedanken, Derealisations- und Depersonalisationserleben und weitere Beeinflussungserlebnisse wie die Willensbeeinflussung. Bei der Gedankenausbreitung haben Betroffene den Eindruck, dass ihnen ihre Gedanken nicht mehr selbst gehören, sondern von anderen gelesen oder gehört werden können (AMDP, 2018). Die Eingebung von Gedanken bedeutet, dass Gedanken nicht mehr als frei, sondern als von außen gesteuert, beeinflusst oder eingegeben erlebt werden (AMDP, 2018). Bei dem Gedankenentzug werden Gedanken als entrissen beziehungsweise als weggenommen erlebt (AMDP, 2018). Während sich bei einem Depersonalisationserleben der Patient selbst als verändert, beziehungsweise unwirklich wahrnimmt, werden bei dem Derealisationserleben das Umfeld sowie die Zeitwahrnehmung als verändert erlebt (AMDP, 2018). Wichtig ist, dass die beiden letztgenannten, zu den Ich-Störungen zählenden Symptome, nur einen geringen diagnostischen Stellenwert haben. Sie können prinzipiell auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise der Depression, aber auch bei psychisch gesunden Menschen im Rahmen extremer Müdigkeit oder unter Alkoholkonsum auftreten (Leube & Pauly, 2008; Lieb

⁶ Als zweithäufigste halluzinatorische Sinnestäuschung bei diesem Krankheitsbild gilt das leibliche Beeinflussungserleben, beziehungsweise die Leibeshalluzination (Hubl et al., 2008; Lieb et al., 2019).

et al., 2019). Schließlich ist noch die Willensbeeinflussung zu nennen, bei der Betroffene den Eindruck des „Gemachten“ haben. So erleben sie beispielsweise Gefühle oder die Steuerung von Körperfunktionen als von außen gesteuert bzw. gemacht (AMDP, 2018; Lieb et al., 2019).

Bei *formalen Denkstörungen (FDS)* handelt es sich um Veränderungen der Struktur des Gedankenablaufs. Auf formale Denkstörungen und ihre Charakteristika als Gegenstand dieser Dissertation wird in Kapitel 1.2 genauer eingegangen. Sie finden hier nur aus Gründen der Vollständigkeit Erwähnung.

Der *Wahn* stellt eine *inhaltliche Denkstörung* dar. Im Gegensatz zu den formalen Denkstörungen handelt es sich bei inhaltlichen Denkstörungen um ein verändertes Erleben der Realität (Moritz & Lincoln, 2008). Dieses erweist sich per definitionem als unverrückbar, kulturell und erfahrungsunabhängig (AMDP, 2018). Der Wahn als solcher stellt kein spezifisches Symptom einer Schizophrenie dar und kann auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten (AMDP, 2018). Die Wahnwahrnehmung jedoch stellt nach Kurt Schneider ein Erstrangsymptom der Schizophrenie (Schneider, 1959) dar. Dabei handelt es sich um einen tatsächlichen Sinneseindruck, dem eine veränderte Bedeutung zugesprochen wird, nicht selten unter Einbezug des Betroffenen: „Die Wahnwahrnehmung ist eine wahnhafte Fehlinterpretation einer an sich richtigen Wahrnehmung“ (AMDP, 2018, S. 60). Demgegenüber stehen Wahneinfälle beziehungsweise Wahnideen, als Symptome zweiten Ranges nach Schneider (1959). Bei diesen handelt es sich vom Prinzip her um Wahnwahrnehmungen ohne tatsächlichen Sinneseindruck, beziehungsweise ohne vorausgehende Wahrnehmung (AMDP, 2018). Bei Wahneinfällen beziehungsweise -ideen handelt es sich folglich um „rein gedankliche, neu aufgetretene Vorstellungen und Überzeugungen“ (AMDP, 2018, S. 61). Diese manifestieren sich bei Patienten mit Schizophrenie vornehmlich als „Verfolgungs-, Vergiftungs-, oder Beeinträchtigungswahn und als Größen- oder Abstammungswahn“ (Lieb et al., 2019, S. 167). Vor dem Auftreten von Wahnwahrnehmungen oder -gedanken nehmen die Betroffenen häufig eine diffuse Anspannung wahr. Dieser Zustand wird als sogenannte „Wahnstimmung“ bezeichnet (Lieb et al., 2019).

Schließlich zählen zu den Positivsymptomen noch *katatone Symptome*. Bei diesen handelt es sich um Störungen von Motorik, Affekt und Verhalten (Lieb et al., 2019).

Sie sind nicht spezifisch für eine Schizophrenie und können auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise affektiven Störungen oder auch organischen Störungen wie Enzephalitiden auftreten (Northoff, 2008). Katatone Symptome können sich sowohl in Hyper- als auch Hypophänomenen manifestieren. Hinsichtlich motorischer Hyperkinesien sind vor allem psychomotorische Erregung sowie stereotype Bewegungsmuster zu nennen. Charakteristisch für motorische Hypokinesien sind zum Beispiel die *Flexibilitas cerea* und die *Katalepsie* (Lieb et al., 2019; Northoff, 2008). Im Rahmen affektiver Hyperphänomene kann es zu unkontrollierbaren Ängsten, akut manischen Zuständen sowie zu einem Ausbruch starker Aggressionen kommen. Bei affektiven Hypophänomenen können akut depressive Phasen auftreten (Lieb et al., 2019; Northoff, 2008). Hinsichtlich verhaltensbedingter Hyperphänomene dominieren Befehlsautomatismen, Manierismen sowie Echolalie und Echopraxie. Als verhaltensbedingte Hypophänomene können Mutismus und Negativismus auftreten (Lieb et al., 2019; Northoff, 2008).

Als Negativsymptome der Schizophrenie können sich *Apathie*, *Sprachverarmung* sowie *verflachte, inadäquate Effekte* und auch *Rückzugstendenzen* manifestieren (Andreasen, 1982; Lautenbacher, 2008; Lieb et al., 2019). Diese stellen keine charakteristischen Symptome einer Schizophrenie dar und können somit prinzipiell auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Zwangsstörungen oder depressiven Erkrankungen auftreten (Lautenbacher, 2008). Sie stellen jedoch wichtige Faktoren in dem prognostischen Verlauf einer Schizophrenie dar: so wird das Auftreten von Negativsymptomen mit einem eher ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert (Lautenbacher, 2008).

1.1.4 Kognitive Domänen

In Kapitel 1.1.1 wurde bereits erwähnt, dass es bei Patienten mit Schizophrenie zur Entwicklung kognitiver⁷ Defizite kommen kann. Einflussfaktoren scheinen beispielsweise ein hohes genetisches Risiko sowie prämorbid vorhandene diskrete

⁷ Der Terminus Kognition, als Forschungsgegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Disziplinen, bezeichnet zunächst ganz allgemein „Prozesse und Funktionen (...), die zielgerichtetes und intelligentes Verhalten ermöglichen“ (Gauggel, 2008, S. 13). Darunter fallen verschiedenste Denkleistungen, wie Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeitsfunktionen und Sprache (Gauggel, 2008).

sensorische und motorische Störungen, sogenannte „neurological soft signs“ (Özgürdal & Juckel, 2008) zu sein. Häufig treten bei Patienten mit Schizophrenie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen auf, sowie Schwierigkeiten in den Exekutivfunktionen (Özgürdal & Juckel, 2008). Eine Objektivierung derselben kann mit verschiedensten neuropsychologischen Testverfahren erfolgen. Beispielsweise können Gedächtnisfunktionen mit dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al, 2001) und Exekutivfunktionen mit dem Trail-Making-Test (TMT) (Reitan & Wolfson, 1992) erfasst werden.

1.1.5 Epidemiologie

Die Inzidenz der Schizophrenie liegt bei circa 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern im Jahr (Klosterkötter, 2010). Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt unter 1% (Klosterkötter, 2010; Sawa & Snyder, 2002). Aufgrund der Auswirkungen der Krankheit auf das Leben der Betroffenen und ihr soziales Umfeld sowie der noch immer starken Stigmatisierung des Krankheitsbildes, wird die Schizophrenie als eine der belastendsten Erkrankungen überhaupt angesehen (Klosterkötter, 2010). Klassischerweise liegt das Erkrankungsalter zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr (Ebert & Loew, 1999; Gaebel & Wölwer, 2010; Klosterkötter, 2010). Männer und Frauen erkranken in der Regel gleichhäufig; Männer jedoch häufig früher als Frauen (Ebert & Loew, 1999; Falkai et al., 2018; Tandon et al., 2009).

1.1.6 Komorbiditäten und Suizidalität

Typische Komorbiditäten bei Patienten mit Schizophrenie stellen Depressionen dar, Angst- und Zwangsstörungen, sowie der Missbrauch psychotroper Substanzen wie vor allem Nikotin (Falkai et al., 2018), Alkohol und Cannabis (Gaebel & Wölwer, 2010). Unter anderem infolge dieses Substanzmissbrauchs – in Kombination mit einer mangelhaften Ernährung sowie einer Gewichtszunahme als unerwünschte Arzneimittelwirkung antipsychotischer Pharmakotherapie – kommt es bei Patienten mit Schizophrenie häufig zur Manifestierung somatischer Störungen. Zu diesen zählen die koronare Herzkrankheit, Osteoporose, Adipositas und der Diabetes mellitus Typ 2 (Falkai et al., 2018; Gaebel & Wölwer, 2010). Laut der Gesundheitsbericht-

erstattung des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2010 steigt durch diese ungünstige Kombination das Mortalitätsrisiko von Schizophreniepatienten im Vergleich zur gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung um das 2,5-fache (Gaebel & Wölwer, 2010).

Etwa 5% der Patienten mit Schizophrenie versterben durch Suizid (Falkai et al., 2018; Gaebel & Wölwer, 2010). Weitere 20% weisen mindestens einen Suizidversuch in der Krankheitsgeschichte auf, welcher häufig als Reaktion auf imperatives Stimmenhören unternommen wird (Falkai et al., 2018).

1.1.7 Ätiologie und Pathogenese

In der Ätiologie der Schizophrenie wird von einem Zusammenspiel aus genetischer Vulnerabilität mit auslösenden Umweltfaktoren ausgegangen (Vulnerabilitäts-Stress-Modell).

Auf genetischer Seite ist das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken signifikant erhöht, wenn ein Verwandter ersten Grades ebenfalls an einer Schizophrenie erkrankt ist (Asarnow et al., 2001). Es werden verschiedene Risikogene beschrieben, die mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden (Stefansson et al., 2009). Als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Schizophrenie stehen auf der Seite der Umwelteinflüsse unter anderen Komplikationen in der Schwangerschaft, Migration, kindliche Traumata, hohes paternales Alter, Leben in der Stadt sowie Cannabisabusus (Vilain et al., 2013). Es wird angenommen, dass durch dieses Zusammenspiel genetischer Prädispositionen und begünstigender Umwelteinflüsse im Laufe der Zeit synaptische Veränderungen sowie Abweichungen im Neurotransmitterhaushalt auftreten (Dopamin- und Glutamathypothese der Schizophrenie) (Falkai, 2008). Infolge dieser funktionellen Veränderungen können schließlich strukturelle Veränderungen des Gehirns entstehen. Zu den am besten replizierten Befunden zählt diesbezüglich unter anderem die beidseitige Reduktion des Hippocampusvolumens (Falkai et al., 2010; Velakoulis et al., 2006; Wright et al., 2000). Auf weitere strukturelle Besonderheiten des Gehirns bei Patienten mit Schizophrenie wird im Kontext der formalen Denkstörungen in Kapitel 1.2 genauer eingegangen.

1.1.8 Verlauf und Prognose

Im klinischen Verlauf einer Schizophrenieerkrankung werden eine Prodromalphase von einer Akut- sowie einer Residualphase abgegrenzt.

In der Prodromalphase, die dem Ausbruch der Erkrankung um Monate bis Jahre vorausgehen kann, imponiert eine unspezifische Symptomatik. Typischerweise steht die oben beschriebene Negativsymptomatik im Vordergrund. Die Betroffenen weisen nicht selten einen sogenannten „Knick in der Lebenslinie“ auf. So kommt es beispielsweise zum sozialen Rückzug, Reduktion des Leistungsvermögens und dem Auftreten ungewohnter Verhaltensweisen (Lieb et al., 2019). Während der floriden Krankheitsphase stehen Positivsymptome im Vordergrund. Vornehmlich kommt es zum Auftreten von Psychosen, denen Frühwarnzeichen wie Nervosität und Schlafstörungen vorausgehen können (Lieb et al., 2019). In der Residualphase kommt es zu einer Rückbildung der Produktivsymptomatik. Der Leistungsabfall kann dabei jedoch noch über mehrere Wochen anhalten. Eine *Restitutio ad integrum* wird nicht immer erreicht (Lieb et al., 2019). Nach Abklingen der Symptomatik bei Erstmanifestation unterscheidet Bleuler (1972) einen einfachen, wellenförmigen, sowie einen atypischen Verlauf der Krankheitsaktivität. Der wellenförmige Verlauf mit Abklingen der Krankheitsaktivität stellt die häufigste Verlaufsform dar (Bleuler & Bleuler, 1972).

Die Prognose einer Schizophrenieerkrankung ist interindividuell unterschiedlich und wird durch verschiedene günstige (bsw. weibliches Geschlecht, gute soziale Einbindung, akute Erstmanifestation, frühe Pharmakotherapie) sowie eher ungünstige Faktoren (bsw. männliches Geschlecht, soziale Isolation, schleichende Erstmanifestation, späte Pharmakotherapie) beeinflusst (Lieb et al., 2019). Allgemein wird von einer sogenannten „Drittelregel“ ausgegangen. Das bedeutet, dass ein Drittel der Schizophreniepatienten voll erwerbstätig bleibt auf dem Niveau vor Erkrankungsbeginn. Ein Drittel bleibt voll erwerbstätig unter vorherigem Niveau, beziehungsweise erfährt eine Minderung der Erwerbsfähigkeit. Ein weiteres Drittel wird arbeits- bzw. vollständig erwerbsunfähig (Lieb et al., 2019).

1.1.9 Therapieoptionen

Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes Schizophrenie ist eine multimodale Therapie indiziert. Diese besteht im Wesentlichen aus vier Säulen. Dazu zählt zum einen die kognitiv-behavioral orientierte Psychotherapie. Diese dient unter anderem der Verbesserung kognitiver Leistungen und dem Training sozialer Kompetenzen (Mehl & Leube, 2012; Spitzer & Erk, 2006). Zum anderen zählt die medikamentöse Therapie dazu, die unter Berücksichtigung der Akutizität der Symptomatik, des Nebenwirkungsprofils und des Patientenwunschs erfolgen sollte (Fleischhacker & Hofer, 2012). Bedeutsam in der Pharmakotherapie der Schizophrenie ist vor allem die antipsychotische Medikation, die primär mit atypischen⁸ Antipsychotika erfolgen sollte. Weiterhin zählen zur Therapie der Schizophrenie auch die Psychoedukation und Angehörigenarbeit. Diese eignen sich zur Schaffung eines besseren Krankheitsverständnisses, zum frühzeitigen Erkennen von Warnsignalen für einen Rückfall sowie zur Verbesserung der Pharmakotherapiecompliance (Spitzer & Erk, 2006). Bei chronischen Verläufen empfiehlt sich auch eine sozialpsychiatrische Versorgung (Lieb et al., 2019).

1.2 Formale Denkstörungen

1.2.1 Übersicht

Formale Denkstörungen (FDS) können bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen auftreten. Sie stellen somit kein spezifisches Symptom der Schizophrenie dar. Da sie bei der Schizophrenie jedoch gehäuft auftreten, handelt es sich bei FDS um ein sehr typisches Symptom dieser Erkrankung. Während Eugen Bleuler die formalen Denkstörungen bereits als Grundsymptom der Schizophrenie erkannte, wies ihnen Kurt Schneider in der Diagnostik einen eher geringen Stellenwert zu (Lieb et

⁸ Diese weisen im Gegensatz zu typischen Antipsychotika ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf, insbesondere hinsichtlich des fehlenden bzw. stark reduzierten Auftretens von extrapyramidalen Störungen (Hasan et al., 2015). Adjuvant zur antipsychotischen Pharmakotherapie können je nach Symptomatik des Betroffenen Benzodiazepine, Antikonvulsiva oder Antidepressiva gegeben werden (Hasan et al., 2015).

al., 2019). Anders als inhaltliche Denkstörungen stellen formale Denkstörungen Abweichungen der Gedankenstruktur dar:

„Dazu zählen die Geschwindigkeit der Gedankenproduktion, die Art und Weise der Gedankenverknüpfung und die Frage, in welchen Kontext sie gestellt werden. Ebenso beinhaltet der Begriff, mit welcher Auswahl von Begriffen und welcher Syntax die Gedanken formuliert, in Sprache umgesetzt und so mit der Außenwelt kommuniziert werden. Der ungestörte Ablauf dieser Vorgänge gewährleistet, dass die in Sprache umgesetzten Gedanken von anderen Menschen verstanden und nachvollzogen werden können“ (Kirner et al., 2008, S. 428).

Es handelt sich also um subjektive Störungen des Gedankenablaufs, welche vornehmlich in der Sprache zum Ausdruck kommen, wodurch sie objektivierbar werden (AMDP, 2018). Prinzipiell werden positive von negativen formalen Denkstörungen unterschieden.

Zu den positiven formalen Denkstörungen zählen unter anderen die Entgleisung, Tangentialität, Inkohärenz des Denkens, unlogisches Denken, Umständlichkeit, Rededruck, Ablenkbarkeit, assoziative Lockerung, Paraphasien und Neologismen (Andreasen, 1984b; Kirner et al., 2008). Im Folgenden finden sich diesbezüglich einige Beispiele aus dem SAPS für das Englische (Andreasen, 1984b). Als *Entgleisung* oder *Ideenflucht* wird die Entfernung eines Gedankengangs vom eigentlichen Thema weg hin zu einem anderen in diesem Kontext irrelevanten Thema bezeichnet. Die Gedankensprünge sind vom Zuhörer nur partiell nachvollziehbar und werden zu Teilen durch dazwischenkommende assoziative Verknüpfungen des Sprechenden gesteuert (Andreasen, 1984b; Ebert & Loew, 1999; Kirner et al., 2008). Diese Form der positiven FDS ist charakterisiert durch eine reduzierte beziehungsweise fehlende Kohäsion zwischen den Sätzen und unklaren Bezug auf die Pronomina:

Interviewer: *"Did you enjoy college?"*

Subject: *"Um-hum. Oh hey well, I oh, I really enjoyed some communities I tried it, and the, and the next day when I'd be going out, you know, um, I took control like uh, I put, um, bleach on my hair in, in California. My roommate was from*

Chicago, and she was going to the junior college. And we lived in the Y.M.C.A., so she wanted to put it, um, peroxide on my hair, and she did, and I got up and looked at the mirror and tears came to my eyes. Now do you understand it, I was fully aware of what was going on but why couldn't I, I . . . why, why the tears? I can't understand that, can you?" (Andreasen, 1984b, S. 16).

Tangentialität bezieht sich auf das Antwortverhalten auf eine gestellte Frage. Dabei hat die Antwort nur zu Beginn Bezug zur eigentlichen Fragestellung. Im Gegensatz zur Umständlichkeit kommt der Betroffene jedoch nicht auf das eigentliche Thema zurück (Andreasen, 1984b):

Interviewer: *"What city are you from?"*

Subject: *"That's a hard question to answer because my parents . . . I was born in Iowa, but I know that I'm white instead of black, so apparently I came from the North somewhere and I don't know where, you know, I really don't know whether I'm Irish or Scandinavian or I don't, I don't believe I'm Polish but I think I'm, I think I might be German or Welsh (Andreasen, 1984b, S. 17).*

Bei der *Umständlichkeit* oder *Weitschweifigkeit* des Denkens fehlt dem Betroffenen die Fähigkeit Wesentliches von Unwesentlichem zu trennen und verliert sich in Einzelheiten, kommt jedoch im Gegensatz zur Tangentialität wieder auf das Ursprungsthema zurück (Andreasen, 1984b; Ebert & Loew, 1999).

Die *Inkohärenz des Denkens* wird auch als *Wortsalat* oder *Schizophasie*⁹ bezeichnet (Andreasen, 1984b). Hierbei kommt es zu plötzlichen Themenwechseln durch den Sprechenden ohne jegliche Nachvollziehbarkeit für den Zuhörenden (Kirner et al., 2008). Im Gegensatz zur Entgleisung treten Themenwechsel jedoch *innerhalb* und nicht wie bei der Entgleisung *zwischen* den Sätzen auf (Andreasen, 1984b):

⁹ Dabei handelt es sich um eine seltene und gravierende formale Denkstörung, welche der Sprachproduktion einer schweren Wernicke-Aphasie ähnelt. Sie sollte nur als solche bezeichnet werden, wenn eine neurologische Ursache wie beispielsweise ein Schlaganfall in entsprechenden Hirnarealen ausgeschlossen wurde (Andreasen, 1984b).

Interviewer: *"What do you think about current political issues like the energy crisis?"*

Subject: *"They're destroying too many cattle and oil just to make soap. If we need soap when you can jump into a pool of water, and then when you go to buy your gasoline, my folks always thought they should, get pop but the best thing to get, is motor oil, and, money. May, may as well go there and, trade in some, pop caps and, uh, tires, and tractors to group, car garages, so they can pull cars away from wrecks, is what I believed in" (Andreasen, 1984b, S. 18).*

Beim *unlogischen Denken* werden Schlussfolgerungen gezogen, die nicht logisch nachvollziehbar sind. Es werden unberechtigte Rückschlüsse zwischen Sätzen gezogen (Andreasen, 1984b):

"Parents are the people that raise you. Any thing that raises you can be a parent. Parents can be anything -- material, vegetable, or mineral -- that has taught you something. Parents would be the world of things that are alive, that are there. Rocks -- a person can look at a rock and learn something from it, so that would be a parent" (Andreasen, 1984b, S. 19).

Beim *Rededruck* sprechen die Betroffenen schneller und mehr als sozial üblich und sind dabei schwer zu unterbrechen. Auf einfache Fragen wird weitschweifig geantwortet. Teilweise reden Betroffene auch ohne eine vorab gestellte Frage oder eine zuhörende Person (Andreasen, 1984b).

Im Rahmen der *Ablenkbarkeit* kommt es durch den Betroffenen innerhalb eines Satzes oder der Ausführung eines Gedankengangs zu einem plötzlichen Themenwechsel. Dieser wird durch einen äußeren plötzlichen wahrgenommenen Stimulus bedingt, wie beispielsweise die Kleidung oder das Aussehen des Gesprächspartners (Andreasen, 1984b):

"Then I left San Francisco and moved to . . . where did you get that tie? It looks like it's left over from the 50's. I like the warm weather in San Diego. Is that a conch shell on your desk? Have you ever gone scuba diving?" (Andreasen, 1984b, S. 20).

Bei den *Klangassoziationen* handelt es sich um eine Form der formalen Denkstörungen, bei der vor allem Laute die Auswahl des Gesagten bestimmen. Dadurch wird die Verständlichkeit stark reduziert und es kommt zum vermehrten Auftreten redundanter Wörter. Neben Reimassoziationen kann auch der ähnliche Klang eines inhaltlich anderen Wortes das Auftreten neuer Ideen beziehungsweise Themenwechsel bedingen (Andreasen, 1984b):

„I'm not trying to make a noise. I'm trying to make sense. If you can make sense out of nonsense, well, have fun. I'm trying to make sense out of sense. I'm not making sense (cents) anymore. I have to make dollars" (Andreasen, 1984b, S. 21).

Sowohl bei den *Paraphrasien* als auch *Neologismen* findet sich die Störung auf der Wortebene. Bei *Paraphrasien* wird das eigentlich gemeinte Wort nicht adäquat umgesetzt (Poeck & Hartje, 1989; Tesak, 2006). Die Relation zum Zielwort kann dabei unterschiedlich sein: Bei semantischen Paraphrasien ist semantisch eine Nähe zum Zielwort erkennbar (bsw. */Hund/* statt */Katze/*). Im Rahmen phonologischer Paraphrasien kommt es durch verschiedene linguistische Prozesse zu Lautverwechslungen (bsw. */Loldat/* statt */Soldat/*). Bei morphologischen Paraphrasien bedingt die Veränderung von Flexion oder Derivation das Auftreten eines anderen Wortes (bsw. */grünes/* statt */grün/*) (Tesak, 2006).

Im Gegensatz dazu stellen *Neologismen* sogenannte Wortneuschöpfungen dar (Kirner et al., 2008; Poeck & Hartje, 1989; Tesak, 2006). Bei dem exemplarischen semantischen Neologismus */Pfortentier/* (statt */Katze/*) handelt es sich somit um ein semantisch zwar mögliches, jedoch kein bekanntes Objekt oder Eigenschaft einer Sprachgemeinschaft. Ähnlich dazu stellt der phonologische Neologismus ein phonologisch mögliches Wort dar, dieses tritt jedoch in der Standardsprache nicht auf und es ist keine Zuweisung einer Bedeutung möglich (bsw. */Stüsel/*) (Tesak, 2006).

Zu den negativen formalen Denkstörungen zählen: Sprach- und Inhaltsarmut, Denkhemmung und -verlangsamung.

Bei der *Spracharmut* sind die Antworten Betroffener auf gestellte Fragen reduziert hinsichtlich des Umfangs der Äußerung. Die Antwort ist sehr knapp und einsilbig

(Andreasen, 1984a). Als Extremform dieser negativen FDS gilt der Mutismus (Kirner et al., 2008).

Im Gegensatz dazu ist bei der *Inhaltsarmut* die Länge der Äußerung adäquat, jedoch vage und informationsarm (Andreasen, 1984a). Bei der *Denkhemmung* wird von Betroffenen angegeben, dass der Gedankengang als unterbrochen, gebremst, „wie gegen einen Widerstand“ (Ebert & Loew, 1999, S. 28) erlebt wird. Die *Denkverlangsamung* manifestiert sich vornehmlich in einer verlängerten Antwortlatenz beziehungsweise einer insgesamt verlangsamten Sprachproduktion (Andreasen, 1984a; Ebert & Loew, 1999).

Insgesamt kann sich die Symptomatik der FDS im Krankheitsverlauf ganz unterschiedlich darstellen und verändern. Sie ist zusätzlich beeinflusst von der emotionalen Situation des Patienten und dem auszudrückenden Gedankeninhalt (Docherty et al., 1994). Häufig ist den Betroffenen die veränderte Sprach- bzw. Gedankenstruktur nicht bewusst, was therapeutisch u.a. durch Feedbackmethoden zur Verbesserung der kommunikativen Interaktion genutzt werden kann (Kircher et al., 2018).

Positive und negative FDS können mit verschiedenen klinischen Ratingskalen erfasst werden. Dazu zählt klassischerweise die „Thought, language and communication disorders“-Skala (TLC) (Andreasen, 1986) zur objektiven Erfassung formaler Denkstörungen, die zu Teilen auch Eingang gefunden hat in die „Scales for the assessment of positive and negative symptoms“ (SAPS bzw. SANS) (Andreasen, 1984a, 1984b). Ein weiteres Messinstrument zur Objektivierung formaler Denkstörungen stellt der „Thought and language index“ (TLI) (Liddle et al., 2002) dar. Hinsichtlich einer Übereinstimmung der unterschiedlichen Testverfahren zeigten Liddle und Kollegen im Jahr 2002, dass insbesondere die sprachrelevanten Summenscores von SAPS bzw. SANS (Andreasen, 1984a, 1984b) signifikant mit den TLI Summenscore desorganisiertes Denken/Sprache bzw. Verarmung von Denken/Sprache korrelierten (Liddle et al., 2002). Zusätzlich zu der bisherigen, vor allem objektiven Erfassung formaler Denkstörungen, kann mit der „Rating scale for the assessment of objective and subjective formal thought and language disorders“ (TALD) (Kircher et al., 2014) auch die subjektive Komponente formaler Denkstörungen erfasst werden.

1.2.2 Kognitive Modellvorstellungen

Kognitive Modellvorstellungen zur Entstehung formaler Denkstörungen bei Patienten mit Schizophrenie nehmen miteinander interagierende Störungen in drei wesentlichen Bereichen an: Zum einen finden sich Störungen bestimmter linguistischer Bereiche. Zum anderen weisen Betroffene häufig insuffiziente Exekutivfunktionen auf. Weiterhin liegt in der Regel ein defizitäres Selbstmonitoring vor (Kircher, 2003). Eine zusätzliche Beeinflussung dieser genannten Bereiche kann auch durch andere kognitive Domänen, wie beispielsweise veränderte Funktionen des Arbeitsgedächtnisses oder der Aufmerksamkeit erfolgen (Vgl. hierzu Kapitel 1.1.4).

Das *Sprachsystem* setzt sich aus der phonologisch-phonetischen, der syntaktisch-morphologischen sowie der pragmatischen und semantisch-lexikalischen Ebene zusammen. Formale Denkstörungen können sich auf allen diesen Ebenen manifestieren. Auf *phonologisch-phonetischer* Ebene wurde bei Schizophreniepatienten mit überwiegend negativen FDS eine Aprosodie¹⁰ (Covington et al., 2005) sowie ein erhöhtes Pausensetzen (Clemmer, 1980) beobachtet. *Syntaktisch-morphologisch* manifestieren sich FDS vor allem durch eine vereinfachte Satzkomplexität (Kircher et al., 2005; Klaering & Kircher, 2008; Morice & McNicol, 1985) sowie durch einen Paragrammatismus. Letzterer wird wesentlich durch plötzliche Themenwechsel im Gespräch verursacht (Covington et al., 2005). Auf der Ebene *Pragmatik* fällt bei Patienten mit Schizophrenie und FDS häufig auf, dass diese den eigentlich gemeinten Inhalt bestimmter verbaler Äußerungen, wie beispielsweise Ironie, nicht interpretieren können (Rapp et al., 2013). Besonders deutlich wird dies beim Abfragen von Metaphern, wie „der Apfel fällt nicht weit vom Stamm“, welche durch Betroffene häufig wortwörtlich erklärt werden. Dieses Phänomen wird auch als ‚Konkretismus‘ bezeichnet (Kircher & Nagels, 2015). Insbesondere die Defizite auf der Ebene *Semantik* beziehungsweise *Lexikon* werden als „entscheidende Komponente formaler Denkstörungen“ (Kirner et al., 2008, S. 435) gesehen. Es wird angenommen, dass bei Patienten mit Schizophrenie – und insbesondere bei Patienten mit positiven FDS –

¹⁰ Diese reduzierte bzw. fehlende Stimmtonlage wird im Rahmen der negativen FDS auch als „affective flattening“ bezeichnet (Kircher et al., 2018).

eine Störung des mentalen Lexikons¹¹ vorliegt. Im mentalen Lexikon sind Wörter in Netzwerken¹² angeordnet. Knoten in diesem Netz entsprechen dabei lexikalischen Einträgen; die Strecke zwischen zwei Knoten bildet den Verwandtschaftsgrad zwischen zwei lexikalischen Einträgen ab (vgl. Abb. 1) (Collins & Loftus, 1975; Kircher, 2003). Wird in diesem aus Kircher (2003) entnommenen Beispiel an das Zielwort *red* gedacht, erfolgt automatisch eine Aktivierung der mit diesem Konzept unmittelbar verbundenen Begrifflichkeiten wie *fire*, *yellow*, *orange* oder *green* (vgl. Abb. 1). Die lexikalische Nähe zum Zielwort wird durch den kurzen Abstand zwischen den Knoten verdeutlicht. Gleichzeitig werden auch – jedoch mit sehr viel geringerer Intensität – semantisch entferntere Konzepte wie *sunrises* oder auch Konzepte ohne direkte semantische Relation wie *truck* aktiviert (vgl. Abb. 1). Für die korrekte Auswahl des entsprechenden semantischen Zielworts im jeweiligen Kontext muss nun – nach vorheriger Mitaktivierung – eine rasche Hemmung der mitaktivierten semantisch nahen, weit entfernten sowie nicht relatierten Konzepte erfolgen.

¹¹ Das mentale Lexikon bezeichnet den mental repräsentierten Wortschatz, auf welchen im Rahmen der Sprachverarbeitung zugegriffen wird (Lauffer & Bussmann, 2008).

¹² In der psycholinguistischen Forschung besteht Uneinigkeit darüber, wie die Anordnung dieser Netzwerke aussieht: Gegenübergestellt werden hier vor allem serielle Modelle, bei welchen die Aktivierung stark hierarchisiert ist und der Informationsfluss in nur eine Richtung erfolgen kann sowie interaktive bzw. konnektionistische Modelle, bei welchen der Informationsfluss in beide Richtungen erfolgen kann (Tesak, 2006).

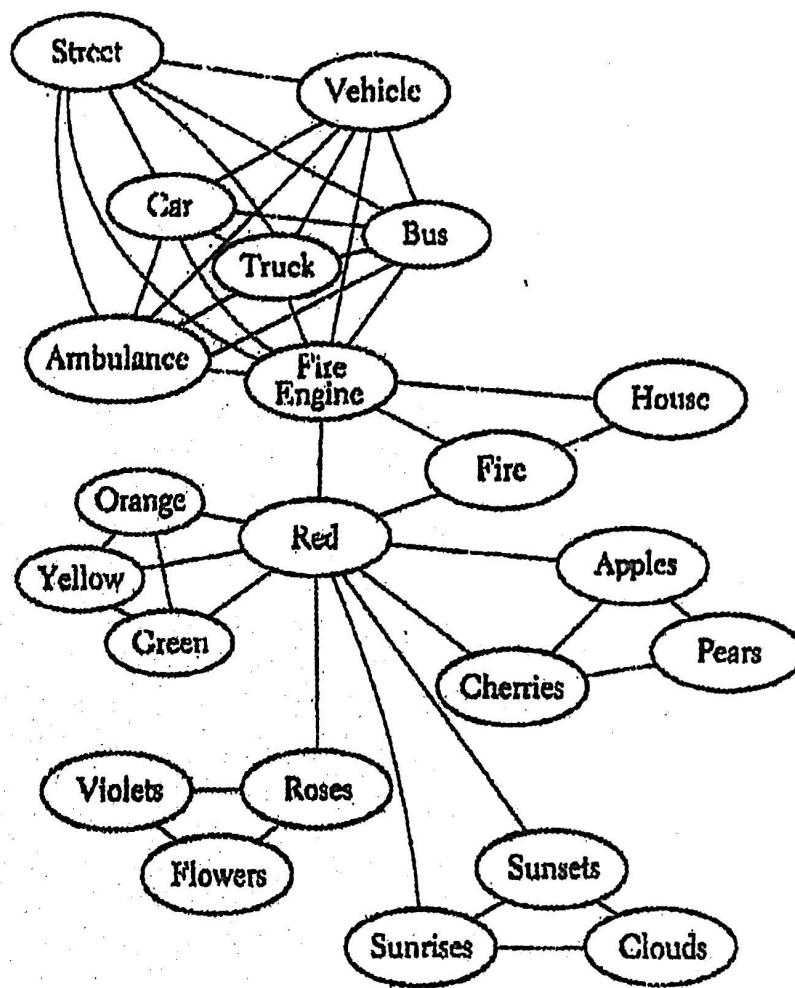


Abbildung 1: Netzwerkmodell zur Spreading of semantic activation (Kircher, 2003, S. 31)

Wegweisend für diese strukturelle Organisation und Aktivierung des semantischen Lexikons sind sogenannte Primingstudien. Dabei handelt es sich um Reaktionszeitexperimente, in denen die Probanden entscheiden müssen, ob ein weiteres Wort (target) zu einem zuerst präsentierten Wort (prime) semantisch related, nicht related ist oder einen Neologismus darstellt. Die Reaktionszeiten sind signifikant verkürzt, wenn sie semantisch related sind. Weiterhin werden hochfrequente Wörter der Spontansprache rascher aktiviert als niedrigfrequente (Kircher, 2003). In verschiedenen Primingstudien (Kiefer et al., 2009; Spitzer et al., 1993) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Schizophrenie und positiven FDS veränderte assoziative Prozesse im semantischen System aufwiesen. Diese bestanden vor allem im Sinne eines Hyperprimings; also einer verringerten beziehungsweise ausbleibenden Hemmung der nicht zu einem lexikalischen Begriff zugehörigen Wörter (Kircher et

al., 2018; Kircher & Nagels, 2015). In der Spontansprache manifestieren sich Störungen des mentalen Lexikons bei Patienten mit Schizophrenie und FDS beispielsweise durch eine Zerfahrenheit des Denkens, Verwendung von Neologismen oder einem idiosynkratischen Sprachgebrauch (Kircher, 2003). Bereits an diesem kurzen Überblick über die Veränderung sprachlicher Ebenen im Rahmen formaler Denkstörungen wird deutlich, dass es sich dabei um eine schwere Kommunikationsstörung (Docherty et al., 1996) handelt, die einer therapeutischen Intervention bedarf (Kircher et al., 2018).

Als ursächlich für die Entstehung formaler Denkstörungen werden neben den genannten linguistischen Defiziten auch beeinträchtigte *Exekutivfunktionen* angenommen (Kircher, 2003). Exekutivfunktionen, wie die Planung und Selektion bestimmter beziehungsweise Unterdrückung anderer Gedanken, stellen wichtige Funktionen für die Kohärenz von Gedanken und Sprache dar (Kircher, 2003; Kirner et al., 2008). Diese können bei Schizophreniepatienten reduziert sein (Fey, 1951; Goldberg et al., 1998; Kircher, 2003). Klinisch manifestieren sich gestörte Exekutivfunktionen beispielsweise durch assoziative Lockerungen oder Entgleisungen (Kircher, 2003).

Schließlich wird in der Entstehung formaler Denkstörungen, aber auch aller anderen Positivsymptome, ein defizitäres *Selbstmonitoring* angenommen (Kircher, 2003, 2008; Knoblich et al., 2004). Bei jeder selbst verursachten Handlung erfolgt automatisch die Erstellung einer sogenannten Efferenzkopie¹³. Wird dieses aus der Physiologie stammende Modell auf die kognitive Domäne der Sprache übertragen, so erfolgt bei jeder getätigten sprachlichen Äußerung ein innerer Abgleich mit der intendierten Äußerung. Gegebenenfalls kann so eine Fehlerkorrektur vorgenommen werden (Kirner et al., 2008; Levelt, 1983). Im Rahmen eines fehlerhaften Selbstmonitorings wird angenommen, dass Patienten mit Schizophrenie und formalen Denkstörungen Fehler in sprachlichen Äußerungen zwar wahrnehmen, jedoch weniger

¹³ Werkzeug der Selbstkontrolle, welches dem motorischen System zum inneren Abgleich eines antizipierten mit einem tatsächlich eintretenden Zustand dient. In einer komplexen Schleife zwischen Cerebellum und Motorkortex werden durch den ständigen Abgleich zwischen Soll- und Ist-Zustand notwendige Korrekturen in der kombinierten Stütz- und Zielmotorik vorgenommen (Pape et al., 2019). Bei Kongruenz zwischen Soll- und Ist-Zustand entsteht ein Gefühl der Identität; bei ausbleibender Kongruenz ein Gefühl der Fremdheit.

häufig korrigieren, als Schizophreniepatienten ohne FDS (Kircher, 2003; Kirner et al., 2008; Leudar et al., 1994; McGrath & Allman, 2000).

1.2.3 Strukturelle Bildgebung

In verschiedenen Studien, Meta-Analysen (Fusar-Poli et al., 2012; Shepherd et al., 2012) und Reviews (Cavelti et al., 2018; Kircher et al., 2018; Sumner et al., 2018) konnten bei Patienten mit Schizophrenie und formalen Denkstörungen übereinstimmend Veränderungen der grauen Substanz¹⁴ in bestimmten, vornehmlich sprachrelevanten kortikalen Arealen gezeigt werden.

Einen gut replizierten Befund stellen die Ergebnisse von Shenton und Kollegen dar: Diese postulierten 1992 im Rahmen einer MRT-Studie erstmals einen Zusammenhang zwischen einer Volumenreduktion der grauen Substanz im Bereich des linken posterioren Gyrus temporalis superior und dem Schweregrad formaler Denkstörungen bei Patienten mit Schizophrenie (Shenton et al., 1992).

Sans-Sansa und Kollegen zeigten 2013, dass Patienten mit Schizophrenie und FDS bilaterale Volumenreduktionen im mittleren frontalen und orbitofrontalen Kortex aufwiesen sowie linkslaterale Volumenreduktionen im Bereich des linken inferioren Operculums (Sitz des Broca-Areals) und des linken STG (Sitz des Wernicke-Areals). Es stellte sich heraus, dass die bilateralen Volumenreduktionen negativ mit der *poverty of content of speech*-Komponente des TLC korrelierten, während die linkslateralen Volumenreduktionen im Broca- und Wernicke-Areal negativ mit der *fluent disorganization*-Komponente des TLC korrelierten (Sans-Sansa et al., 2013). Als Gegenstand dieser Dissertation wird auf die Lateralisation im Gehirn im Hinblick auf Sprache in Kapitel 1.3 genauer eingegangen.

1.2.4 Funktionelle Bildgebung

Neben den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen strukturellen Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit Schizophrenie und FDS finden sich auch

¹⁴ Auch Abweichungen der weißen Substanz wurden im Rahmen von DTI-Studien berichtet (Asami et al., 2013). Auf diese wird aus Übersichtsgründen im Rahmen dieses Dissertationsprojekts nicht näher eingegangen.

funktionelle Veränderungen. Im folgenden Überblick werden unter Berücksichtigung des Dissertationsthemas nur funktionelle MRT-Studien vorgestellt, in welchen die Spontansprache von Patienten mit Schizophrenie untersucht wurde (*symptom catching approach*).

Im Rahmen einer englischen fMRT-Studie untersuchten Kircher und Kollegen 2001 erstmals die neuronalen Korrelate positiver FDS von Schizophreniepatienten, während diese Spontansprache produzierten (Kircher et al., 2001). Eine hinsichtlich der psychopathologischen Symptome streng selektierte und homogene Gruppe ausschließlich männlicher, rechtshändiger englischer Muttersprachler, die ausgeprägte positive FDS sowie wenige bis keine Halluzinationen oder Wahn im Rahmen einer chronischen Schizophrenie (DSM-IV) aufwiesen, wurde nach den Kriterien Alter, Geschlecht und soziodemographischen Variablen mit gesunden Kontrollen gematcht. Eine Charakterisierung der klinischen Daten der Probanden erfolgte mittels SANS und SAPS (Andreasen, 1984a, 1984b). Die Aufgabe der Versuchspersonen bestand darin -im 1,5 Tesla fMRT-Gerät liegend- 7 Rorschach Tintenklecksbilder frei zu beschreiben, die jeweils für die Dauer von 3 Minuten präsentiert wurden. Die Sprachproduktion wurde aufgenommen und *time locked* transkribiert. Die Schwere der formalen Denkstörungen wurde mit dem TLI ermittelt (Liddle, 1998). Es erfolgte eine Unterteilung jedes transkribierten 3-Minuten-Blocks in Untereinheiten à 20 Sekunden. Für jede Untereinheit wurde der Schweregrad formaler Denkstörungen und die Anzahl an Wörtern¹⁵ ermittelt. In Bezug auf den Schweregrad der positiven FDS zeigte sich als Hauptbefund eine positive Korrelation der klinischen Gruppe mit der BOLD-Antwort in den Arealen des Vermis cerebelli, des *rechten* Ncl. caudatus sowie G. praecentralis. Weiterhin zeigte sich eine stark negative Korrelation der klinischen Gruppe mit der Aktivität im *linken* G. temporalis superior, dem Bereich des sogenannten Wernicke-Zentrums (BA 22) sowie geringergradig mit dem posterioren Teil des MTG (s. Abb. 2) (Kircher et al., 2001). Zu dem Zeitpunkt maximaler positiver FDS trat also eine verringerte BOLD-Signalantwort – im Sinne einer Herunterregulation – eines besonders sprachrelevanten kortikalen Areals auf

¹⁵ Auf die Ergebnisse hinsichtlich der Korrelationen zwischen Wortanzahl pro 20-Sekunden-Sequenz und neuronaler Aktivität im Gruppenvergleich wird in Kapitel 1.3.2 im Rahmen der Lateralisation genauer eingegangen.

(Kircher et al., 2001; Kircher, 2003). Dieser Befund passt gut zu strukturellen Bildgebungsbefunden, in welchen bei Patienten mit Schizophrenie und positiven FDS eine Volumenreduktion im linken STG beschrieben wurde (Sans-Sansa et al., 2013; Shenton et al., 1992). Die insgesamt geringer ausgeprägten FDS der Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Korrelationen mit der BOLD-Antwort (Kircher et al., 2001).

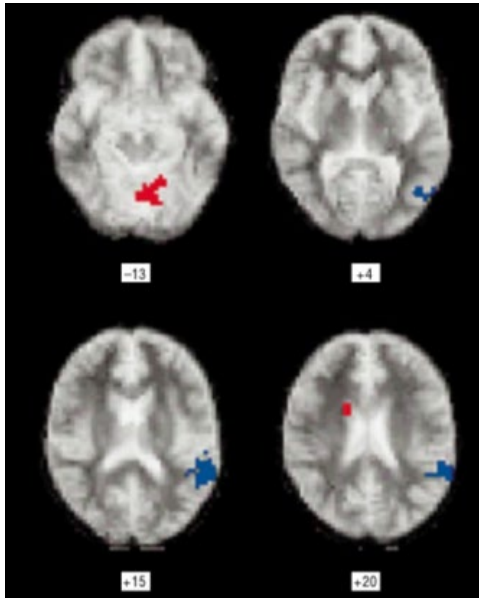


Abbildung 2: fMRT- Darstellung der Hirnregionen bei 6 Patienten mit Schizophrenie, in welchen die BOLD-Antwort mit pFDS korrelierte. Blaue Voxel bedeuten negative Korrelationen (superiorer und mittlerer G. temporalis); rote Voxel bedeuten positive Korrelationen (Cerebellum, Ncl. caudatus). Die linke Seite des Gehirns wird auf der rechten Bildseite dargestellt und vice versa (neuroradiologische Konvention) (Kircher et al., 2001, S. 773)

In einer weiteren Studie untersuchten Kircher und Kollegen die neuronalen Korrelate von Einzelphänomenen positiver formaler Denkstörungen bei Patienten mit Schizophrenie mit den aus 2001 zugrunde liegenden Daten (Kircher, 2003). Dazu wurden die mit dem TLI erfassten Symptome *pelicular word usage* und *pelicular sentence usage* mit BOLD-Signalveränderungen korreliert. Die Verwendung semantischer Paraphasien korrelierte vor allem positiv mit dem BOLD-Signal im *linken* ventralen Anteil des anterioren Cingulums bei gleichzeitiger relativer Deaktivierung des dorsalen anterioren Cingulums. Insbesondere der ventrale Teil des anterioren Cingulums ist ein bekanntes cerebrales Areal für das interne Fehlermonitoring (Kircher, 2003; Kircher et al., 2018), während der dorsale Teil vornehmlich mit der

Auswahl eines adäquaten Wortes aus einer Kategorie assoziiert wird (Kircher, 2003). Die Verwendung inkohärenter Sätze korrelierte negativ mit BOLD-Signalveränderungen im *linken* und *rechten* STG. Diese kortikalen Areale – und insbesondere deren Aktivierung – werden sowohl mit der Sprachproduktion als auch -perzeption logischer Sätze in Verbindung gebracht (Kircher, 2003; Kircher et al., 2018). Eine Läsion des linken STG führt zu dem Syndrom der sogenannten „Wernicke-Aphasie“ (Kircher, 2003). In einer weiteren Studie von Kircher und Kollegen (2003) wurden nun auch negative formale Denkstörungen erfasst und mit BOLD-Signalveränderungen korreliert. In der Patientengruppe korrelierte der Schweregrad negativer FDS (gemessen als „Spracharmut“ durch den TLI) positiv mit dem BOLD-Signal im *rechten* inferioren Lobulus parietalis, G. frontalis medius, Cuneus sowie dem *linken* posterioren Cingulum und G. temporalis medius. Diese Hirnareale werden typischerweise mit autobiographischen Erinnerungen beziehungsweise Gedächtnisleistungen assoziiert (Kircher et al., 2003). Deutlich wird an dieser Stelle auch, dass Spracharmut nicht synonym mit einer Ideenarmut verstanden werden darf (Kircher et al., 2003). Die Kontrollgruppe zeigte nur ein geringes Ausmaß negativer FDS. Insgesamt wird an den bisherigen fMRT-Studien (Kircher et al., 2001; Kircher et al., 2003; Kircher, 2003) zur Verarbeitung formaler Denkstörungen im Gehirn deutlich, dass diese – abgesehen von einer gemeinsamen Beteiligung des *linken* G. temporalis medius – in verschiedenen kortikalen Arealen verarbeitet werden.

Matsoumoto und Kollegen (2013) untersuchten hinsichtlich der neuronalen Korrelate formaler Denkstörungen auch das Pausenverhalten bei Patienten mit Schizophrenie. Dazu verglichen sie gefüllte Pausen, welche in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Sprechdenkprozess stehen, mit ungefüllten Pausen zwischen Sätzen. In Bezug auf das Pausenverhalten zwischen Sätzen konnten keine Gruppenunterschiede postuliert werden. Allerdings produzierte die klinische Gruppe signifikant weniger gefüllte Pausen als die Kontrollgruppe. Hinsichtlich der neuronalen Korrelate von Pausen zwischen Sätzen zeigte sich in der Kontrollgruppe vor allem eine Aktivierung im anterioren Teil des linken Gyrus temporalis superior. In der klinischen Gruppe zeigten sich diesbezüglich Aktivierungen im superioren Teil der rechten Insula; nicht jedoch des G. temporalis superior. Gefüllte Pausen in der Kontrollgruppe korrelierten mit Aktivitätserhöhungen im temporo-polaren Teil des linken

STG. In der Patientengruppe konnte hinsichtlich der geringen Anzahl ungefüllter Pausen keine Aussage über deren neuronale Korrelate getroffen werden (Matsumoto et al., 2013). Die Autoren sahen in der Aktivitätserhöhung im anterioren Bereich des linken STG der Kontrollgruppe ein neuronales Korrelat der Sprechplanung und des Selbstmonitorings. Die in der Patientengruppe geringere Aktivierung dieser Areale – in Kombination mit einer geringeren Anzahl gefüllter Pausen – interpretierten Matsumoto und Kollegen als defizitäre Sprechplanung bzw. fehlerhaftes Selbstmonitoring im Rahmen einer Schizophrenie (Matsumoto et al., 2013). Anhand der beschriebenen bisherigen fMRT-Studien, in denen Spontansprache von Patienten mit Schizophrenie online abgebildet wurde, wird deutlich, dass in der Pathophysiologie formaler Denkstörungen – im Hinblick auf das traditionelle kortikale Sprachnetzwerk – insbesondere der linke und rechte STG eine Rolle zu spielen scheinen (Cavelti et al., 2018; Kircher & Nagels, 2015). Darüber hinaus zeigten sich auch Aktivitätsveränderungen außerhalb des traditionellen Sprachnetzwerks sowohl in kortikalen Arealen – wie beispielsweise im Cingulum, G. praecentralis, oder G. fusiformis – als auch in nicht-kortikalen Arealen wie dem Ncl. caudatus oder Cerebellum (Cavelti et al., 2018).

1.3 Lateralisation von Sprache im Gehirn

1.3.1 Übersicht

Im menschlichen Gehirn liegen trotz scheinbarer Symmetrie der beiden Hirnhälften morphologische sowie funktionelle Asymmetrien vor, sodass bestimmte kognitive Fähigkeiten von der jeweiligen Hemisphäre unterschiedlich stark repräsentiert werden. Zu diesen sogenannten lateralisierten Funktionen zählt insbesondere die Sprache. Durch Funktions-Läsions-Mapping Beobachtungen im Rahmen aphasischer Syndrome sowie durch sogenannte Split-Brain-Patienten¹⁶ liegen bereits seit dem 19. Jahrhundert Berichte über die diesbezügliche Lateralisation vor (Oertel-

¹⁶ Bei diesem historischen Verfahren wurde Patienten mit schwerer pharmakotherapieresistenter Epilepsie das Corpus callosum als wichtigste Kommissurenfaserbahn des Cortex durchtrennt. Es wurde angenommen, dass somit keine Ausbreitung epileptogener Potentiale von einer auf die andere Hemisphäre erfolgen konnte (Pape et al., 2019; Trepel, 2017).

Knöchel & Linden, 2011). Durch moderne invasive und nicht-invasive Verfahren kann die Sprachdominanz einer Hemisphäre abgebildet und objektiviert werden. Als invasives Verfahren ist vor allem der in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bedeutsame Wada-Test¹⁷ zu nennen. Als weniger invasive Verfahren gelten elektrophysiologische Methoden wie die Elektroencephalographie (EEG) oder die dieser Dissertation zugrunde liegende funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Im Rahmen der fMRT kann neuronale Aktivität während der Produktion und Verarbeitung von Sprache durch BOLD-Signalveränderungen erfasst werden. Bei dem Großteil der Menschen werden vor allem syntaktische und im überwiegenden Anteil auch lexikalische Sprachfunktionen von der linken Hemisphäre übernommen. Suprasegmentelle Aspekte wie zum Beispiel die Prosodie oder pragmatische Aspekte werden dabei in der Regel von der rechten Hemisphäre ausgeführt (Mitchell & Crow, 2005; Pape et al., 2019). Insgesamt stellen Sprachverständnis und -produktion komplexe Netzwerkleistungen des Gehirns dar. In Kapitel 1.2.2 wurde bereits auf die kognitiven Modellvorstellungen zu der Organisation des mentalen Lexikons eingegangen. Tatsächlich scheinen zwei mentale Lexika vorzuliegen: ein Hauptlexikon der linken Hemisphäre sowie ein Hilfslexikon der rechten Hemisphäre (vgl. Abb. 3).

¹⁷ Mittels Amobarbital wird ein temporärer Funktionsausfall der als sprachdominant angenommenen Hemisphäre herbeigeführt, zur Prüfung der tatsächlichen Sprachlateralisierung sowie des Abschätzens postoperativer Defizite (Pape et al., 2019).

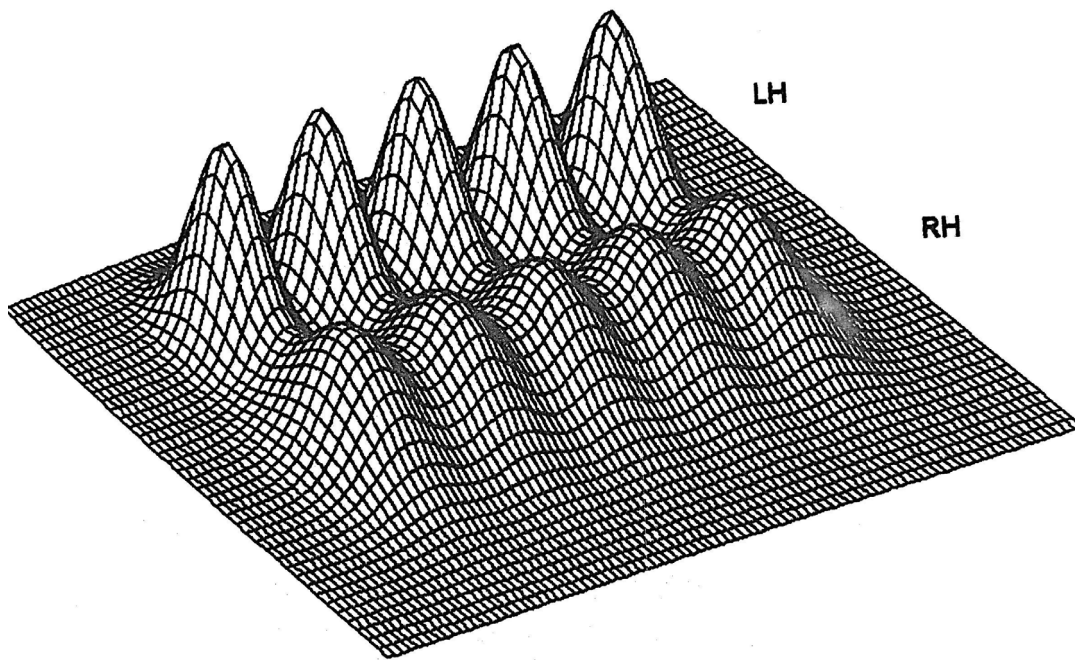


Abbildung 3: *Spreading of semantic activation model im Satzzusammenhang (Produktion und Perzeption von Sprache) bei Gesunden. Rasche, kurze Aktivierung des mentalen Hauptlexikons der linken Hemisphäre (LH) sowie langsamere und längere Aktivierung des mentalen Hilfslexikons der rechten Hemisphäre (RH) (Kircher, 2003, S. 33)*

Im mentalen Hauptlexikon der linken Hemisphäre werden lexikalische Konzepte mit semantisch eng relatierten Knoten rasch, stark und kurz aktiviert mit dem Ziel die korrekte Wortbedeutung zu aktivieren. Im Gegensatz dazu erfolgt im mentalen Hilfslexikon der rechten Hemisphäre eine langsamere und länger andauernde Aktivierung auch weiterer assoziativ verknüpfter Knoten (Kircher, 2003). Diese rechts-hemisphärische Aktivität hat vor allem die Funktion des Verständnisses längerer Sätze, pragmatischer Aussagen sowie des Entschlüsselns von Ambiguitäten (Kircher, 2003). Insbesondere bei Patienten mit Schizophrenie und FDS scheint diesbezüglich ein abweichendes Aktivierungsmuster vorzuliegen, worauf im folgenden Kapitel genauer eingegangen wird.

1.3.2 Lateralisation bei Patienten mit Schizophrenie

In der bereits erwähnten fMRT- Studie aus London untersuchten Kircher und Kollegen auch den Zusammenhang zwischen der Sprachproduktion und neuronalen Aktivität bei Schizophreniepatienten mit PFDS im Vergleich zu Gesunden (Kircher et al., 2001). Dazu wurde die Anzahl produzierter Wörter pro 20-Sekunden-Sequenz

mit der BOLD-Antwort korreliert. In der klinischen Gruppe korrelierte die Anzahl gesprochener Wörter – als Maß des lexikalischen Zugriffs – positiv mit Signaländerungen im *rechten* G. temporalis superior, G. temporalis inferior sowie dem cerebellären Cortex. Negative Korrelationen fanden sich im *linken* medialen frontalen Gyrus und IFG sowie dem *rechten* IFG und G. cinguli (Kircher et al., 2001). Kircher und Kollegen interpretierten diesen Befund als eine „abnorme hemisphärische Lateralisierung der Aktivierung während flüssiger Sprachproduktion bei Patienten mit FDS“ (Kircher, 2003, S. 58), die kohärent mit Befunden der strukturellen Abweichungen im STG sind. In der Kontrollgruppe korrelierte die Menge produzierter Wörter positiv mit der BOLD-Antwort im *linken* G. temporalis superior. Insbesondere die positive Korrelation zwischen der Anzahl produzierter Wörter und Aktivität im linken STG stellt einen erwartbaren und häufig replizierten Befund dar (Damasio et al., 1996; Indefrey & Levelt, 2000; Kircher et al., 2001). Diese Aktivität im linken STG wird als physiologisches Korrelat des mentalen Lexikons gesehen (Kircher, 2003). Negative Korrelationen zwischen der Anzahl produzierter Wörter und der BOLD-Signalantwort der Kontrollgruppe zeigten sich in den *bilateralen* Gyri fusiformes, sowie dem posterioren cingulären Kortex (Kircher et al., 2001).

1.4 Forschungsdesiderat und Forschungsfragen

Die Darstellung der aktuellen Forschungslage zeigt, dass die Verarbeitung von Spontansprache bei Patienten mit Schizophrenie vermehrt in den Forschungsfokus rückt. Allerdings liegen hinsichtlich der Untersuchungen von Spontansprache bei SZ-Patienten und deren neuronalen Korrelaten bisher nur wenige Befunde vor; diese vor allem für die englische Sprache (Kircher et al., 2001; Kircher et al., 2003; Kircher, 2003). Insbesondere die Aktivierung des linken STG spielt in der Sprachproduktion Gesunder als Korrelat des mentalen Lexikons eine fundamentale Rolle (Damasio et al., 1996; Indefrey & Levelt, 2000; Kircher, 2003). Bei Patienten mit Schizophrenie und strenger Selektion für FDS, scheint neben den häufig beschriebenen strukturellen Veränderungen im Sinne einer Volumenreduktion der grauen Substanz zusätzlich ein funktionelles Defizit im Sinne einer inversen Lateralisation der Spontansprachproduktion (Kircher et al., 2001; Kircher et al., 2002; Kircher, 2003) vorzuliegen. Darüber hinaus korrelieren Aktivierungsunterschiede positiver beziehungs-

weise negativer FDS mit psychopathologischen Einzelphänomenen. Nach Auswertung der aktuellen Forschungslage stellen sich folgende Fragen:

- Findet sich auch für das Deutsche die Aktivierung eines überwiegend rechtshemisphärischen Sprachnetzwerkes bei Patienten mit Schizophrenie während der Produktion von Spontansprache?
- Finden sich Rahmen dieser rechtshemisphärischen Aktivierung bei SZ eine Lateralisierung „klassischer“ sprachrelevante Areale wie dem IFG und STG?
- Können diese Befunde auch für eine hinsichtlich formaler Denkstörungen heterogene Patientengruppe repliziert werden?
- Welche korrelativen Zusammenhänge bestehen mit psychopathologischen Vorbefunden, die über bisher beschriebene Einzelphänomene hinausgehen?

1.5 Hypothesen

Aus der bisherigen Evidenz werden folgende Hypothesen abgeleitet:

Hypothese 1a: Bei Patienten mit Schizophrenie erfolgt während flüssiger Spontansprachproduktion vornehmlich die Aktivierung eines rechtshemisphärischen neuronalen Netzwerkes.

Hypothese 1b: Zu diesen invers aktivierten Arealen der rechten Hemisphäre zählen im Rahmen der aufgelösten Hemisphärendominanz bei Schizophrenie „klassische“ Sprachareale wie der IFG und der STG.

Hypothese 2: Diese Befunde zur inversen Lateralisation der klassischen Sprachareale in der Spontansprache von Patienten mit Schizophrenie korrelieren mit der zugrundeliegenden Psychopathologie.

II EMPIRISCHER TEIL

2 Methoden

2.1 Probanden

Bei den insgesamt 30 Versuchspersonen¹⁸ handelte es sich um fünfzehn Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (F20-29), welche durch die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Marburg gestellt wurde, sowie 15 gesunde Kontrollprobanden. Alle Versuchspersonen waren rechtshändig und deutsche Muttersprachler. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von 2010 bis 2013. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vor.

In der klinischen Gruppe (SZ) betrug das Durchschnittsalter der dreizehn männlichen und zwei weiblichen Versuchspersonen 38,8 Jahre (SD = 14,33), die mittlere Bildungsdauer 10,46 Jahre (SD = 1,59) sowie die in der Kategorie Bildung dichotom¹⁹ erfassten Schulabschlüsse gemittelt 0,33 (SD = 0,48). Die Patienten, die sich ausnahmslos in der chronischen Phase ihrer Erkrankung befanden, erhielten eine antipsychotische Medikation (vgl. Tab. 1). Das Diagnosespektrum umfasste zwölf Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (F20.0), sowie jeweils einen weiteren Patienten mit der Diagnose einer hebephrenen (F20.1), einer schizotypen (F21.0) sowie einer gemischt schizoaffectiven Störung (F25.2) (vgl. Tab. 1).

¹⁸ Informationen zu den Versuchspersonendaten finden sich anonymisiert auf der Daten-CD.

¹⁹ In dieser Kategorie wurde für das Abitur als höchster Schulabschluss der Punktwert 2 vergeben.

Tabelle 1: Übersicht über die klinische Gruppe hinsichtlich Alter, Geschlecht, Bildungsdauer und -abschluss, Diagnose und Medikation

Pat.	Geschl.	Alter	Bildungs- abschluss	Bildungs- dauer	Diagnose	Medikation
1	m	54	2	13	F21.0	Risperidon
2	w	57	0	10	F20.0	ja (unbekannt)
3	m	32	2	13	F25.2	Risperidon Lithium Citalopram
4	m	23	0	9	F20.0	Clozapin Fluvoxamin
5	m	60	0	9	F20.0	Olanzapin Risperidon
6	m	30	2	11	F20.0	Clozapin Fluvoxamin
7	m	36	2	12	F20.0	Clozapin Quetiapin Aripiprazol Fluvoxamin
8	m	40	0	10	F20.1	Quetiapin Risperidon Citalopram
9	m	23	0	10	F20.0	Quetiapin Olanzapin
10	w	45	0	10	F20.0	Risperidon Quetiapin
11	m	23	0	9	F20.0	Aripiprazol
12	m	26	0	10	F20.0	Clozapin Aripiprazol
13	m	23	0	8	F20.0	Clozapin Benperidol
14	m	53	2	13	F20.0	Olanzapinpamoat
15	m	57	0	10	F20.0	Olanzapin Flupentixol

Innerhalb der Kontrollgruppe (KG) betrug das Durchschnittsalter der zwölf männlichen und drei weiblichen Probanden 37,67 Jahre (SD = 10,57), die durchschnittliche Bildungsdauer 10,73 Jahre (SD = 1,16) und der gemittelte Bildungsabschluss 0,4 (SD = 0,5). Die Patienten wurden nach den Kriterien Alter, Bildung und Geschlecht mit den Kontrollprobanden gematcht. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Gruppenmatching der klinischen Gruppe (SZ) und der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich der Parameter Alter, Bildungsdauer (in Jahren), Bildung dichotom und Geschlecht.

	SZ	KG	p-Wert
Alter (Jahre)	38,8 (SD: 14,33)	37,67 (SD: 10,57)	0,991
Bildungsdauer (Jahre)	10,46 (SD: 1,59)	10,74 (SD: 1,16)	0,512
Bildung dichotom	0,33 (SD: 0,48)	0,4 (SD: 0,5)	0,576
Geschlecht	13m; 2w	12m; 3w	0,849

2.2 Psychopathologische Pretests

Für alle Versuchspersonen wurde der TLI (Liddle et al., 2002) als Maß für das Vorliegen formaler Denkstörungen erhoben, sowie zusätzlich für die klinische Gruppe die SAPS beziehungsweise SANS (Andreasen, 1984a, 1984b).

2.3 Material

Zur Spontansprachelizitierung wurde der Thematische Apperzeptionstest (TAT) von Murray (1971) verwendet. Ähnlich dem Rorschach-Tintenkleckstest stellt der insgesamt 31 schwarz-weiß Bilder mit Alltagssituationen umfassende TAT ein projektives Verfahren dar, welcher zur Aufdeckung unbewusster Persönlichkeitsaspekte des Betrachters verwendet wird. Für das vorliegende Studiendesign wurden insgesamt acht Bilder aus dem thematischen Apperzeptionstest verwendet (s. Anhang Abb. A 1-8).

2.4 Durchführung

Die Versuchspersonen hatten die Aufgabe, die vor ihnen auf einem Bildschirm präsentierte Bilder des TAT zu beschreiben. Die Präsentation der Bilder erfolgte auf einem hinter dem Kernspintomographen befindlichen Monitor mit dem Format 16:9 und wurde auf einen Bildschirm gespiegelt, der circa fünfzehn Zentimeter von der auf dem Rücken im Scanner positionierten Versuchsperson entfernt war. Die mittels der Bilder elizitierte Spontansprache wurde während der gesamten Scanning-Periode aufgezeichnet. Vor der Präsentation eines Bildes wurde für die Dauer von fünf Millisekunden ein Fixationskreuz zur Aufmerksamkeitslenkung auf die Mitte des Bildschirms projiziert. Anschließend folgte für sechzig Sekunden die Bildpräsentation. Zwischen der Präsentation eines Bildes und der erneuten Projektion des Fixationskreuzes erfolgte jeweils eine experimentelle Pause von fünfzehn Sekunden. Um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden, variierte die Bildreihenfolge über die Versuchspersonen hinweg. Allen Personen wurde identisches Bildmaterial präsentiert.

2.4.1 Akquisition der Spontansprachdaten

Die Aufnahme der Spontansprache der Probanden erfolgte mit einem bis zu 40dB geräuschreduzierenden Mikrophonsystem (FOMRI-II, Optoacoustics Ltd.). Dieses war am Kopfteil befestigt und direkt mit der Soundkarte des Notebooks verbunden. Die mittels Audacity (Version 1.2.6) aufgenommene Sprachaufnahme wurde im 16 bit-Format als wav-Datei gespeichert.

2.4.2 Akquisition der Bildgebungsdaten

Die Erhebung der funktionellen Bildgebungsdaten erfolgte mit einem 3-Tesla-MR Magnetom Trim Scanner von Siemens mit einer T2 gewichteten Echo-Planar-Sequenz (EPI, TR = 2000 ms, TE = 30 ms; Kippwinkel = 90°, 33 axiale Schichten, Schichtdicke = 3,6 mm, Abstand zwischen den Schichten = 0,36 mm, Sichtfeld = 230 mm, Voxelgröße = 3,6 mm²). Von jeder Versuchsperson wurden dreihundert funktionelle Datensätze gewonnen, sowie jeweils eine hochauflösende T1-gewichtete anatomische Aufnahme des Gehirns. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten im

Rahmen der Sprachproduktion, wurde der Kopf der Versuchsperson jeweils in einer mit Schaumstoff ausgekleideten Standardkopfspule fixiert.

2.5 Auswertung

2.5.1 Behaviorale Daten

Die digitalisierten Sprachaufnahmen wurden von der Verfasserin im Rahmen ihrer Masterarbeit (Hahn, 2014) mit der Transkriptionssoftware F4 entsprechend den Transkriptionsrichtlinien²⁰ orthographisch transkribiert (*F4plus*, 2017). Unter Berücksichtigung experimenteller und selbst gewählter Pausen²¹ wurden im Rahmen des vorliegenden Promotionsprojekts die insgesamt dreißig Spontansprachtranskripte jeweils in Blöcke von zwanzig Sekunden unterteilt. Des Weiteren erfolgte die Ermittlung der Wortanzahl pro 20-Sekunden-Episode, um eine Vergleichbarkeit zu der Studie von Kircher (2001) herstellen zu können. Ein exemplarisches Spontansprachtranskript²² befindet sich im Anhang. Eine quantitative und qualitative linguistische Auswertung erfolgte im Rahmen dieses Promotionsprojekts nicht (Hahn, 2014).

2.5.2 Funktionelle Bildgebungsdaten

Die funktionellen Bildgebungsdaten wurden mit der in Matlab (Version 7.1, Math Works, Natick, MA, USA) integrierten Software SPM8 (*SPM - Statistical Parametric Mapping*) ausgewertet.

Preprocessing: Im Rahmen der Vorverarbeitung erfolgte zunächst eine Korrektur der Datensätze bezüglich Bewegungsartefakten sowie zeitlichen Verschiebungen.

²⁰ Dazu erfolgte eine Übertragung etwaiger dialektaler Realisierungen in das Standarddeutsche. Wortverschleifungen wurden an die deutsche Schriftsprache angepasst. Voraussetzung für die korrekte Auswertung der Bildgebungslaute war die Transkription von Fülllauten sowie selbst gewählter Pausen. Im Gegensatz zu den F4-Transkriptionsrichtlinien erfolgte eine Erfassung von Wort- bzw. Satzabbrüchen als Charakteristikum formaler Denkstörungen (Hahn, 2014)

²¹ Gemäß bisheriger Evidenz für das Deutsche wurden Pausen ab einer Länge von 100ms berücksichtigt, da kürzere Pausen perzeptorisch nicht sicher erfasst werden und durch den Hörenden mit Onsetzeiten von Plosivbildungen verwechselt werden können (Heilmann & Künzel, 2001)

²² Alle weiteren Spontansprachtranskripte befinden sich auf der beigelegten Daten-CD.

Als Referenzbild diente jeweils das erste Bild der Zeitserie. Die korrigierten Bildgebungsdaten wurden im Anschluss mit dem T1 gewichteten hochauflösenden anatomischen Datensatz koregistriert und in einen Standard stereotaktischen Raum (Montreal Neurological Institute, MNI) übertragen. Schließlich wurden die auf ein Standardgehirn normalisierten Daten aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den Daten der Einzelprobanden mit einem Gaussschen Kernel (8 mm^3) geglättet. Es erfolgten zwei statistische Analysen: eine *Whole brain Analyse* zur Darstellung von Aktivitätsunterschieden zwischen den Gruppen, sowie eine hypothesengeleitete *Peak voxel Analyse* zur Darstellung von STG und IFG.

In der *Whole brain Analyse* betrug die statistische Schwelle $p < 0,001$. Für die Ergebnisse musste die räumliche Ausdehnung der signifikanten Aktivierungen mindestens 20 Voxel betragen.

First level analysis: Zunächst wurden in dieser ersten statistischen Analyse BOLD-Signaländerungen für jede Versuchsperson voxelweise analysiert. Unter Berücksichtigung der Onsetzeiten realisierter Wörter und Pausen wurden für die Durchführung einer gerichteten T-Statistik insgesamt acht Regressoren definiert: die Sprachproduktion im 20s-Block (*KG block* bzw. *SZ block*), als parametrischer Regressor die Anzahl pro 20s-Block realisierter Wörter (*KG block words* bzw. *SZ block words*), die durch das Studiendesign vorgegebenen experimentellen Pausen (*KG exp pause* bzw. *SZ exp pause*) und die durch die Versuchspersonen selbstgewählten Pausen (*KG pause speech* bzw. *SZ pause speech*). Die zusätzliche Erfassung der Dauer der experimentellen (*KG* bzw. *SZ duration pause exp*) sowie selbst gewählten Pausen (*KG* bzw. *SZ duration pause speech*) erfolgte nur zur korrekten Abbildung der Baseline Sprache.

Second level analysis: Mit den Ergebnissen der ersten statistischen Analyse wurden schließlich Varianzanalysen zur Detektion von signifikanten BOLD-Signaländerungen innerhalb sowie zwischen den beiden Gruppen durchgeführt. Als wesentlicher *contrast of interest* wurde in der zweiten statistischen Analyse vor allem die Spontansprachproduktion der klinischen Gruppe im Vergleich zur Spontansprache der

Kontrollgruppe gegenüber den experimentellen Pausen definiert: *SZ vs. KG speech > exp. Ruhe*.

In der *Peak voxel Analyse* wurden hypothesengeleitet sprachrelevante rechtshemiphrische Areale untersucht, in welchen nach bisheriger Evidenz Aktivitätsunterschiede bei Patienten mit Schizophrenie postuliert wurden: der rechte STG und IFG. Diese wurden mit einem vorab definierten *sphere radius* von 4mm genauer untersucht. Die Anzahl der Wörter pro 20s Block (*SZ block words*) in diesen beiden Arealen wurde schließlich mit den psychopathologischen Vorbefunden von SAPS und SANS (SAPS Summenscore, Global PFDS, SANS Summenscore, Global Alogie) sowie dem TLI (Summenscore PFDS bzw. NFDS) korreliert. Die Korrelationsanalysen erfolgten durch die Rangkorrelation nach Spearman mittels SPSS (*SPSS Software*, 2020).

3 Ergebnisse

3.1 Whole brain Analyse

Im Rahmen der als Erstes durchgeführten Whole brain Analyse zeigten sich signifikante Aktivitätsunterschiede der klinischen Gruppe während der Spontansprachproduktion gegenüber der Kontrollgruppe im Vergleich zu den experimentell gewählten Pausen (*SZ vs. KG speech > exp. Ruhe*): In der klinischen Gruppe imponierten rechtshemisphärisch Aktivitätsunterschiede im SFG, MFG, IFG (pars orbitalis und Rolandisches Operculum), MTL, STG, Hippocampus sowie im rechten Cerebellum. Linkshemisphärisch zeigten sich in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Aktivitätsunterschiede im Hippocampus, G. postcentralis, Insula sowie dem linken Ncl. caudatus (s. Abb. A 9 im Anhang). Diese Aktivitätsunterschiede fanden sich nicht bei umgekehrtem Kontrast (*KG vs. SZ speech > exp. Ruhe*).

Im Bereich des rechten STG (58, 4, -14) zeigte die klinische Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte neuronale Aktivität während der Sprachproduktion, sowie eine nochmals erhöhte neuronale Aktivität während der experimentellen Pausen (vgl. Abb. 4).

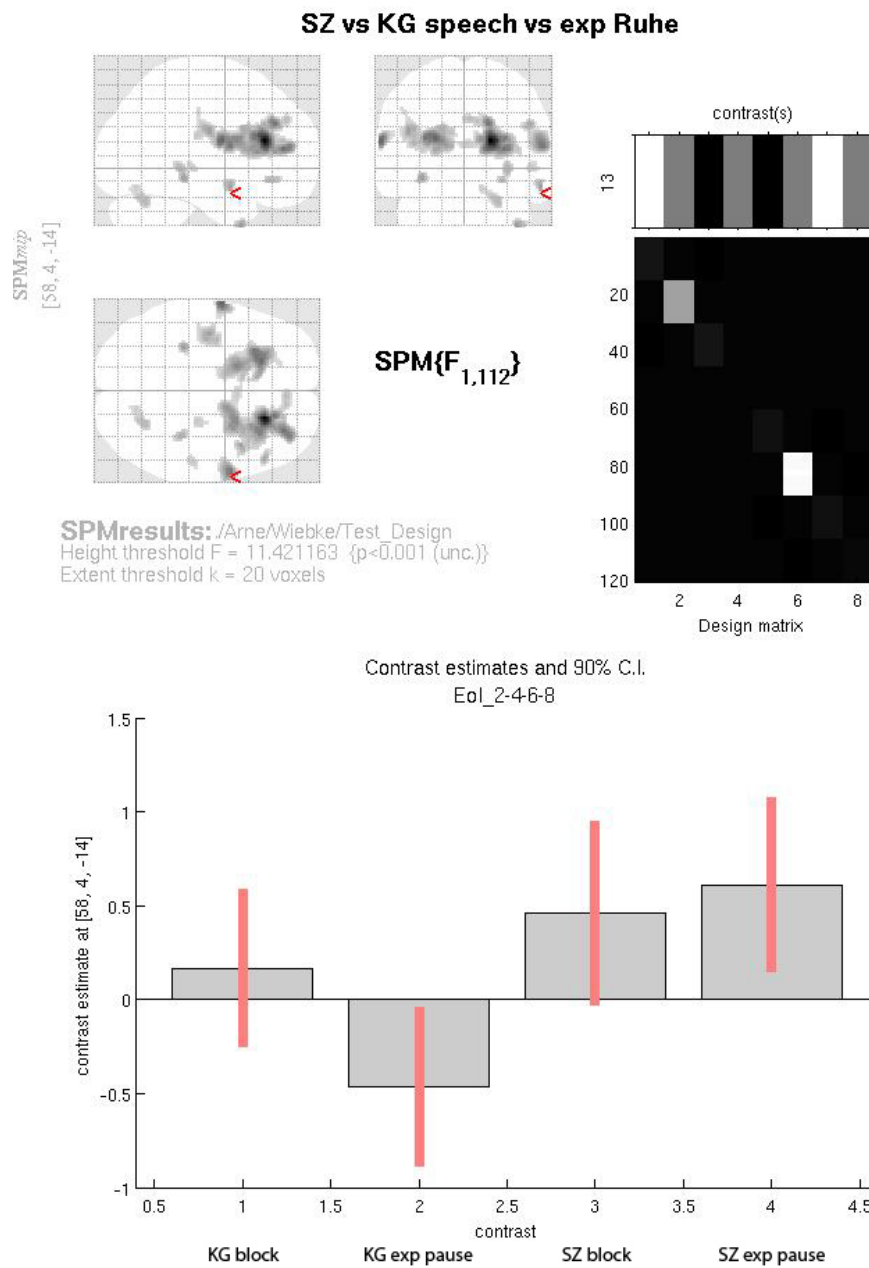


Abbildung 4: Aktivierungsunterschiede im rechten STG (58, 4, -14) innerhalb der Gruppe und im Gruppenvergleich während der Sprachproduktion und experimentellen Pausen (KG block, KG exp pause, SZ block, SZ exp pause)

Im rechten IFG/ Bereich Rolandisches Operculum (60, 4, 16) zeigten sowohl die klinische als auch die Kontrollgruppe eine erhöhte neuronale Aktivität während des Sprechens. Im experimentellen Pausenverhalten zeigte die Patientengruppe eine

vergleichsweise geringere neuronale Aktivität, jedoch höhere Aktivität als die Kontrollgruppe (vgl. Abb. 5).

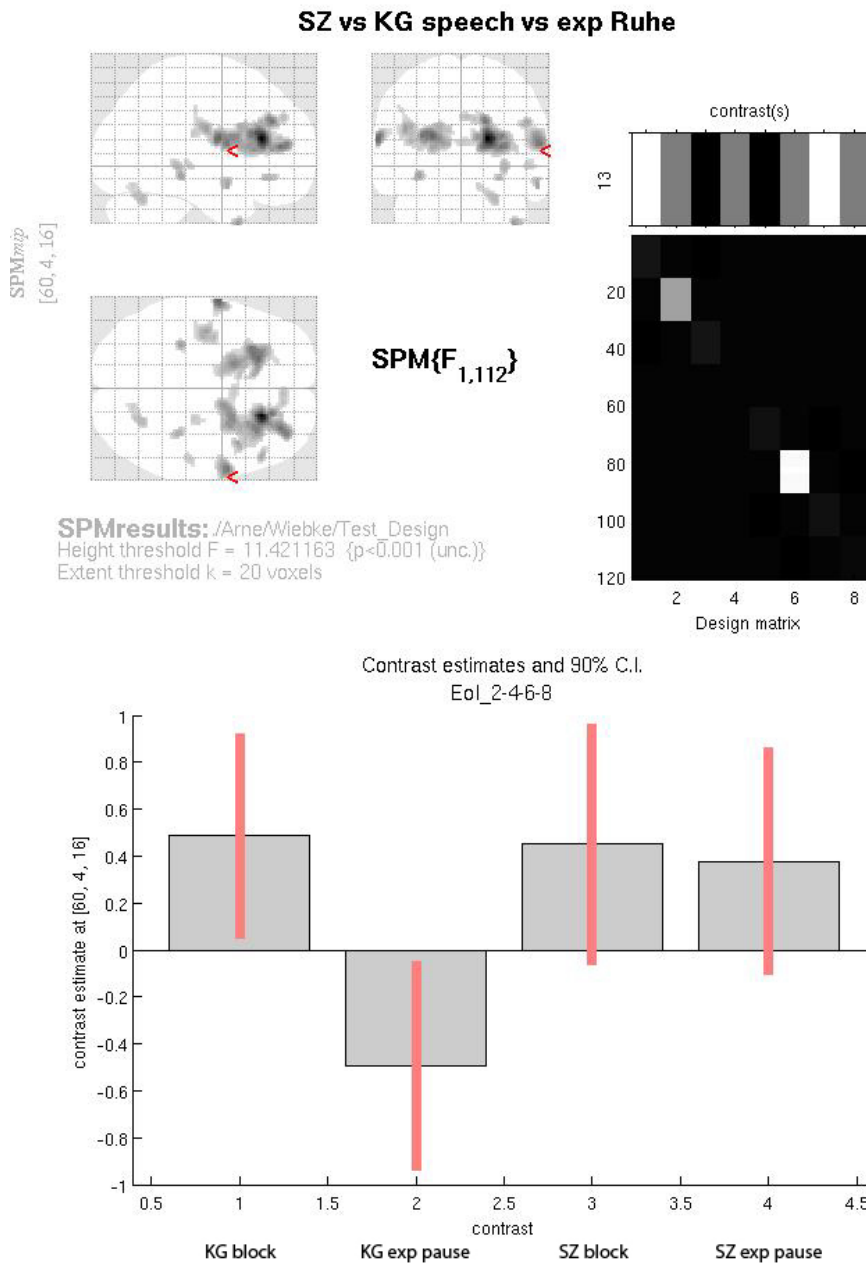


Abbildung 5: Aktivierungsunterschiede im rechten Rolandischen Operculum (60, 4, 16) innerhalb der Gruppe und im Gruppenvergleich während der Sprachproduktion und experimentellen Pausen (KG block, KG exp pause, SZ block, SZ exp pause)

3.2 Peak voxel Analyse

Im Rahmen der als Zweites durchgeführten Peak voxel Analyse korrelierten sowohl im rechten STG als auch IFG/ Bereich Rolandisches Operculum die Anzahl der Wörter pro 20-Sekunden-Episode (SZ block words) signifikant mit den psychopathologischen Vorbefunden:

In einem Bereich von 4mm um den rechten STG herum korrelierte die Anzahl der Wörter pro 20-Sekunden-Block negativ mit den Global PFDS (rho: -0,521, p*: 0,046) (vgl. Tab. 3, Abb. 6).

Tabelle 3: Korrelationen zwischen der Wortproduktion pro 20 Sekunden Block (SZ block words) und den psychopathologischen Vortests im Bereich des rechten STG (sphere radius 4 mm)

Rechter superiorer temporaler Gyrus		
	SZ block words	
	rho	p-Wert
SAPS Summe	-0,459	0,086
Global PFDS	-0,521	*0,046
SANS Summe	0,284	0,305
Global Alogie	0,025	0,930
TLI PFDS Summe	-0,112	0,692
TLI NFDS Summe	-0,122	0,664

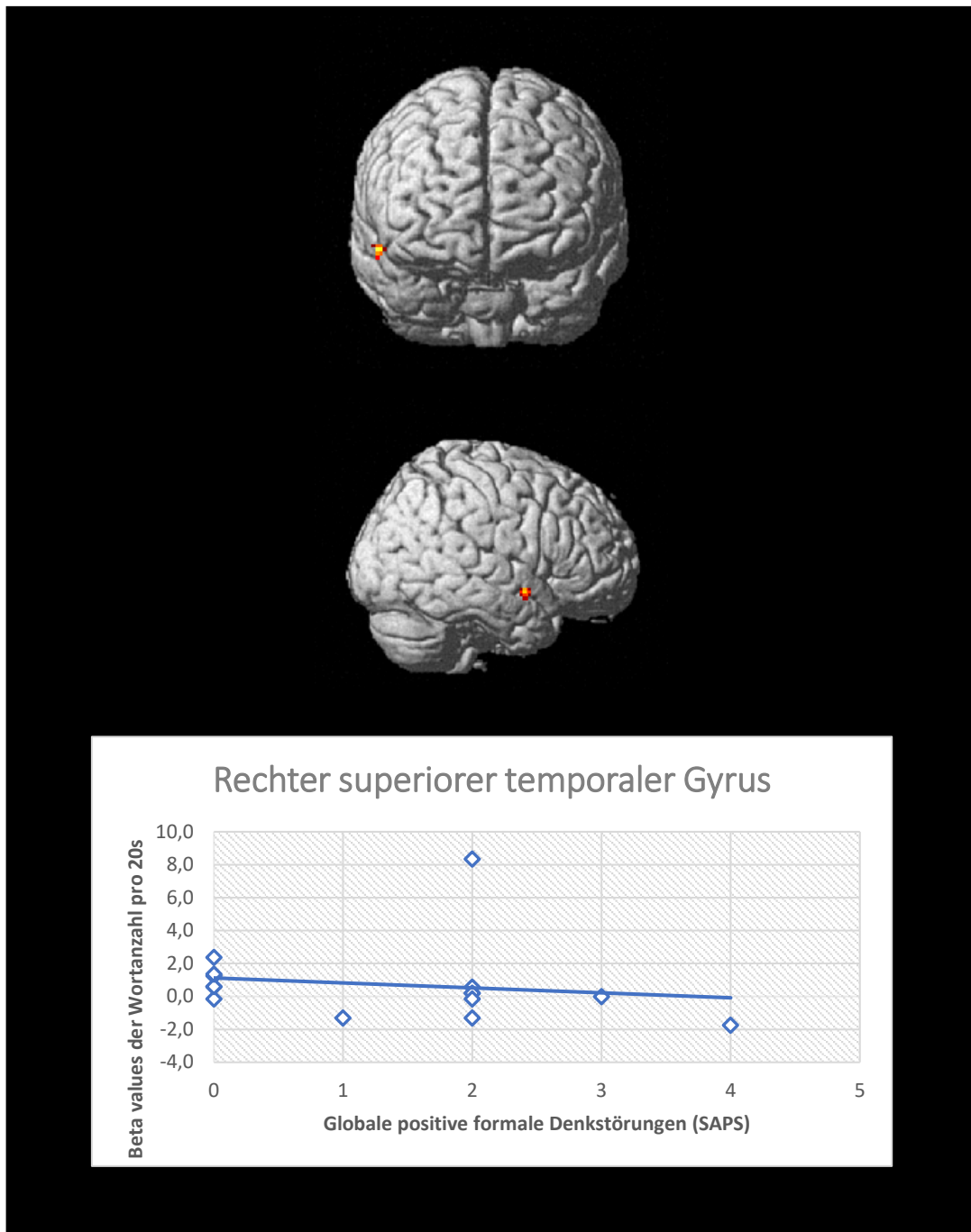


Abbildung 6: Darstellung des korrelativen Zusammenhangs zwischen der Wortproduktion pro-20s-Block und den globalen PFDS (SAPS) um den rechten STG (sphere radius = 4 mm)

Weiterhin korrelierte in einem Bereich von 4mm um das Rolandische Operculum herum die Anzahl der Wörter pro 20-Sekunden-Block negativ mit dem TLI Summenscore PFDS (ρ : -0,604, p^* : 0,017) (vgl. Tab. 4, Abb. 7).

Tabelle 4: Korrelationen zwischen der Wortproduktion pro 20 Sekunden Block (SZ block words) und den psychopathologischen Vortests im Bereich des rechten Rolandischen Operculums (sphere radius 4 mm)

Rechtes Rolandisches Operculum		
	SZ block words	
	ρ	p-Wert
SAPS Summe	-0,133	0,636
Global PFDS	-0,229	0,411
SANS Summe	0,312	0,258
Global Alogie	-0,067	0,812
TLI PFDS Summe	-0,604	*0,017
TLI NFDS Summe	-0,092	0,745

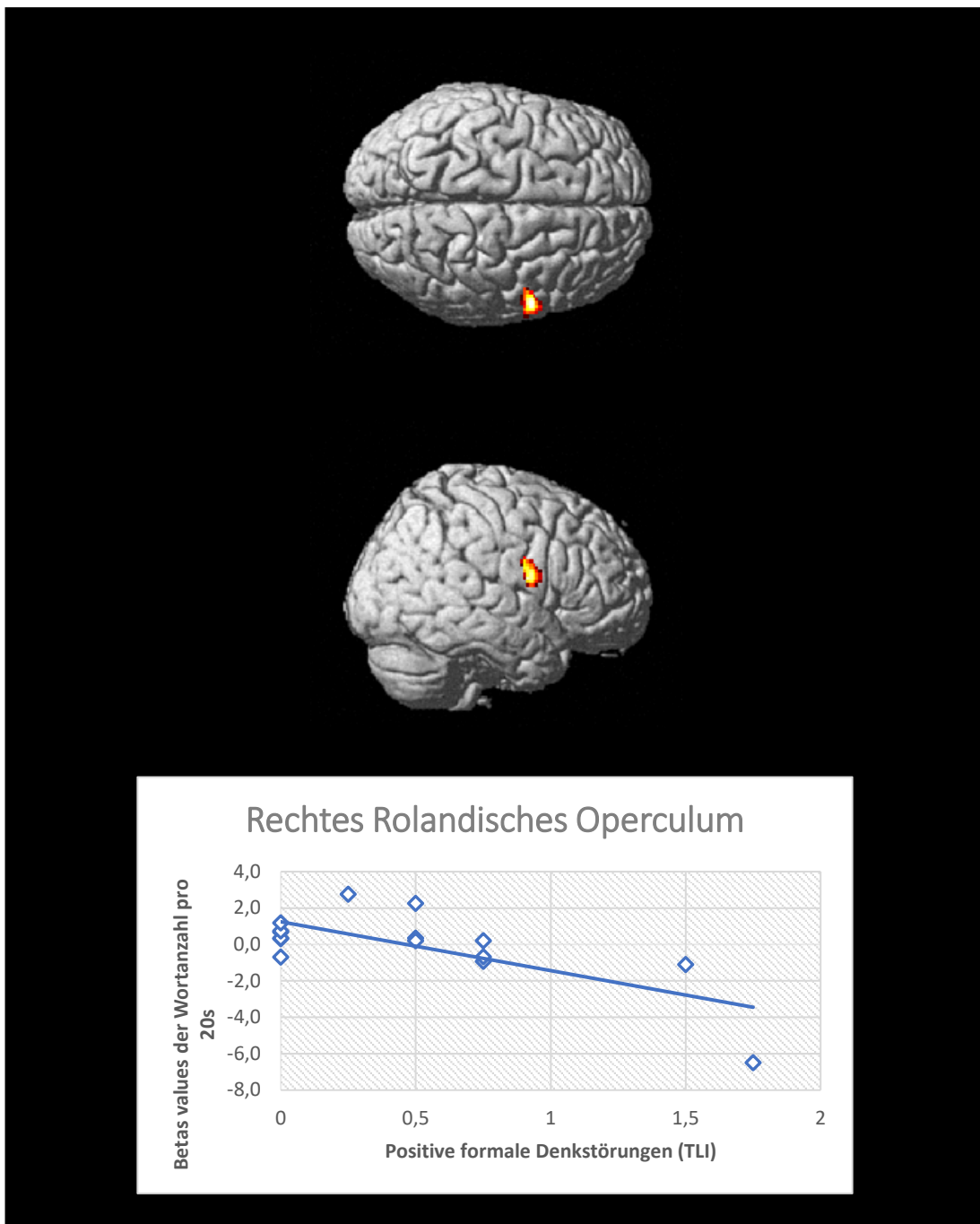


Abbildung 7: Darstellung des korrelativen Zusammenhangs zwischen der Wortproduktion und dem TLI Summenscore PFDS um das rechte Rolandische Operculum (sphere radius = 4 mm)

4 Diskussion

Im Rahmen des vorliegenden Promotionsprojekts wurde anhand funktionell bildgebender Daten der Einfluss positiver und negativer formaler Denkstörungen auf die Lateralisation von Spontansprache bei Schizophreniepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. In diesem Kapitel werden die wesentlichen Ergebnisse unter Berücksichtigung initial formulierter Hypothesen sowie bisheriger Evidenz diskutiert. Nach einer kurzen Zusammenfassung werden abschließend Limitationen der Arbeit aufgeführt.

4.1 Rechtshemisphärisches neuronales Netzwerk bei SZ

Im Rahmen der Whole brain-Analyse wurde deutlich, dass die klinische Gruppe während der Spontansprachproduktion im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikante Aktivierungsunterschiede in einem primär rechtshemisphärischen neuronalen Sprachnetzwerk aufwies; wie frontal dem superioren, medialen und inferioren Gyrus (in letztgenanntem v.a. pars orbitalis und Rolandisches Operculum), temporal dem superioren Gyrus, MTL mit Hippocampus sowie subkortikal bzw. infratentoriell im Bereich des Cerebellums. Linkshemisphärisch zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe Aktivierungsunterschiede parietal im G. postcentralis, temporal im Hippocampus, insular sowie subkortikal im Ncl. caudatus. Bei diesen insgesamt vor allem rechtshemisphärisch lateralisierten Arealen des klassischen Sprachnetzwerks (vor allem IFG, STG), scheinen somit weitere kortikale Bereiche außerhalb des traditionellen Sprachnetzwerks wie unter anderem der Hippocampus sowie subkortikale Areale wie das Cerebellum und der Ncl. caudatus von der inversen Lateralisierung eingenommen zu sein. Diese Ergebnisse replizieren bisherige fMRT-Befunde zur Spontansprachproduktion bei Patienten mit Schizophrenie (Cavelti et al., 2018; Kircher et al., 2001; Kircher et al., 2002; Kircher et al., 2018; Wensing et al., 2017). Doch wie lässt sich diese überwiegend rechtshemisphärische Lateralisierung der Patientengruppe erklären?

Zum einen ist zu berücksichtigen, dass in verschiedenen Studien zu strukturellen Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit Schizophrenie Volumenreduktionen von Arealen *innerhalb* des klassischen Sprachnetzwerks beschrieben wurden (Sans-

Sansa et al., 2013; Shenton et al., 1992). Diesbezüglich scheint somit eine Übereinstimmung der funktionellen mit den strukturellen Befunden zu bestehen. Im Rahmen des Promotionsprojektes wurden aus Übersichtsgründen die Aktivierungsrichtungen – im Sinne einer Mehr- bzw. Minderaktivierung – nur für den rechten STG bzw. den IFG/ Rolandisches Operculum untersucht (vgl. Kapitel 4.2). In Folgestudien bzw. Post-hoc Analysen empfiehlt sich eine genauere Betrachtung der Aktivierungsrichtung der weiteren oben genannten Areale. Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass insbesondere die aktivierten Areale der Schizophreniepatienten mit FDS *ausserhalb* des klassischen Sprachnetzwerks, wie beispielsweise das Cerebellum bedeutsam bei Aspekten der Sprachproduktion sind, wie zum Beispiel bei dem Wortabruf, auditorischen Selbstmonitoring oder der artikulatorischen Planung (Cavelti et al., 2018). Genau diese Bereiche – also Selbstmonitoring, und Exekutivfunktionen – sind bei Patienten mit Schizophrenie häufig gestört (Kircher, 2003). Insbesondere bezüglich des auditorischen Selbstmonitorings bleibt es unklar, ob Patienten mit Schizophrenie verbale Fehler nicht korrigieren, weil sie diese nicht als solche wahrnehmen, oder sie nicht wie Gesunde korrigieren können (Kircher, 2003). Insgesamt kann die Hypothese 1a, in der bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden während flüssiger Spontansprachproduktion die Aktivierung eines rechts-hemisphärischen neuronalen Netzwerkes vermutet wurde angenommen werden.

4.2 Lateralisierung von IFG und STG

Hinsichtlich der Richtung der Aktivitätsunterschiede wurden die „klassischen“ Sprachareale (Wernicke- und Broca-Areal)²³ genauer untersucht: Es zeigte sich, dass die Patientengruppe während der Spontansprachproduktion im Bereich des rechten STG im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte neuronale Aktivität aufwies. Interessanterweise fand sich im experimentellen Pausenverhalten der

²³ An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass die Lokalisation der klassischen Sprachareale (Wernicke- und Broca) nicht immer einheitlich in der Literatur beschrieben werden, bzw. kontrovers diskutiert werden (Tremblay & Dick, 2016). In Bezug auf die Einteilung nach Brodmann findet sich das Wernicke-Areal auf dem BA 22, das Broca-Areal auf dem BA 44/45 und inkludiert damit sowohl den pars triangularis als auch opercularis des IFG (nicht jedoch den pars orbitalis). Das hier beschriebene Rolandische Operculum ist morphologisch gesehen eher dem pars opercularis und zu Anteilen auch dem G. praecentralis zuzuordnen (Brodmann, 1910)

klinischen Gruppe relativ zur Sprachproduktion außerdem eine nochmals erhöhte neuronale Aktivität, während es bei der Kontrollgruppe zu einer Deaktivierung während der experimentellen Pausen kam. Wie lässt sich die signifikante Mehraktivierung der klinischen Gruppe erklären? Hierfür können wieder Modellvorstellungen zum semantischen Priming bzw. mentalen Lexikon herangezogen werden, nach welchen ein Hauptlexikon im Bereich des linken STG vorliegt, welches für eine schnelle und fokussierte Aktivierung des Zielwortes verantwortlich ist, sowie ein Hilfslexikon im Bereich des rechten STG, welches für eine langsamere, länger andauernde und diffusere Aktivierung auch semantisch weiter verwandter Begriffe verantwortlich ist (Kircher, 2003). Bei der Patientengruppe kann diese relative rechts-hemisphärische Mehraktivierung im STG im Zusammenhang mit einer unpräzisen bzw. vagen Wortfindung gesehen werden (Kircher, 2003). Durch die Auswahl semantisch weiterer und zum Zielwort nur in entfernter Relation stehender Begriffe, können Phänomene wie assoziative Lockerung, Weitschweifigkeit oder semantische Paraphasien als Ausdruck formaler Denkstörungen begünstigt werden (Kircher, 2003). Auch die Mehraktivierung bzw. fehlende Deaktivierung der klinischen Gruppe während der Pausenbedingung ist vor diesem Hintergrund erklärbar. Diese Ergebnisse – im Sinne einer inversen Lateralisierung und Mehraktivierung im STG bei Patienten mit Schizophrenie – replizieren neben den Befunden auf Spontansprachebene (Kircher et al., 2002; Kircher, 2003) bisherige fMRT-Befunde zur inversen Lateralisierung auf Einzelwortebene (Bleich-Cohen et al., 2009; Bleich-Cohen et al., 2012; Sommer et al., 2001; Sommer et al., 2003) und sind sicherlich auch im Kontext mit strukturellen Befunden zu Volumenreduktionen des linken STG (Sans-Sansa et al., 2013; Shenton et al., 1992) sowie zu genetischen Alterationen bei Patienten mit Schizophrenie (Bhojraj et al., 2009; Kircher et al., 2018) zu interpretieren. Im Bereich des invers lateralisierten Broca-Areals (v.a. rechtes Rolandisches Operculum) wiesen die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine etwas geringere neuronale Aktivität auf. Hinsichtlich des experimentellen Pausenverhaltens imponierte in der klinischen Gruppe eine geringere Aktivität im Vergleich zur Sprachproduktion, jedoch kam es – im Gegensatz zu der Kontrollgruppe – nicht zu einer Deaktivierung während der experimentellen Sprechpausen. Bei dem in der Regel linkshemisphärisch gelegenen Broca-Areal handelt es sich um einen

kortikalen Bereich, der in Zusammenhang mit der Wort- und Satzgenerierung (Kircher, 2003) bzw. mit expressiven Sprachaspekten wie u.a. der Wortflüssigkeit (Bhojraj et al., 2009) gesehen wird. An dieser Stelle muss auch berücksichtigt werden, dass mit dem Rolandischen Operculum, welches sich vor allem auf dem pars opercularis des IFG befindet, nur ein Teilaspekt und damit nicht das vollständige lateralisierte Broca-Areal²⁴ abgebildet wurde. Die fehlende Deaktivierung der klinischen Gruppe im invers lateralisierten Broca-Areal während der experimentellen Sprechpausen kann im Zusammenhang mit Defiziten in der Wortflüssigkeit gesehen werden (Bhojraj et al., 2009), die zu einem erhöhten neuronalen Arbeits- und Integrationsaufwand auch während der Sprechpausen geführt haben könnten. Wie bereits im Kontext mit der inversen Lateralisierung des STG diskutiert, spielen auch beim rechtshemisphärisch gelegenen Broca-Areal bei Patienten mit Schizophrenie neben strukturellen Abnormitäten (Bhojraj et al., 2009; Bleich-Cohen et al., 2009; Bleich-Cohen et al., 2012) auch genetische Aspekte eine Rolle (Crow et al., 1996). Die Hypothese 1b, in welcher im Rahmen der aufgelösten Hemisphärendominanz bei Patienten mit Schizophrenie vor allem eine inverse Lateralisierung traditioneller Sprachareale wie dem STG und IFG postuliert wurde, kann somit angenommen werden.

4.3 Lateralisierung und Psychopathologie

Um den Zusammenhang zwischen der Wortproduktion im invers lateralisierten STG bzw. IFG mit den formalen Denkstörungen darstellen zu können, erfolgte schließlich eine Korrelation der Anzahl der Wörter pro 20-s-Episode als parametrische Variable mit den psychopathologischen Vorbefunden. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Wörter pro 20s-Block – als Maß für den lexikalischen Zugriff – in einem definierten Areal um den rechten STG herum negativ mit den per SAPS gemessenen globalen PFDS korrelierte. Je mehr Wörter die Patienten produzierten, desto geringer waren die globalen PFDS im rechten STG ausgeprägt. Korrelationen mit negativen FDS fanden sich nicht. Ein ähnliches Bild zeigte sich im IFG: Die Anzahl der Wörter pro 20s-

²⁴ Das eigentliche Broca-Areal befindet sich auf dem linken inferioren frontalen Gyrus im Übergangsbereich des pars triangularis/ pars opercularis (Trepel, 2017).

Episode – als Maß für die Wortgenerierungsfähigkeit – in einem definierten Bereich um das rechte Rolandische Operculum herum, korrelierte negativ mit den via TLI gemessenen PFDS. Je mehr Wörter die Patienten produzierten, desto geringer waren die PFDS im rechten Rolandischen Operculum ausgeprägt. Korrelationen mit negativen FDS fanden sich ebenfalls nicht. Eine erhöhte Sprechmenge in den invers lateralisierten sprachrelevanten Arealen ging somit einher mit einem geringeren Ausmaß positiver formaler Denkstörungen. Wie lässt sich diese Negativkorrelation erklären? Zunächst gilt es dem Patientenkollektiv Rechnung zu tragen. Im Gegensatz zu den Befunden von Kircher und Kollegen (2003; 2001) handelte es sich nicht um ein hinsichtlich positiver bzw. negativer FDS streng vorselektiertes und homogenes Patientenkollektiv. Deshalb können auch Einflüsse anderer psychopathologischer Phänomene wie beispielsweise inhaltliche Denkstörungen (Sommer et al., 2001; Sommer et al., 2003) oder zunehmende kognitive Defizite im Rahmen eines progredienten Krankheitsverlaufs (Özgürdal & Juckel, 2008) nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren erfolgte im Rahmen dieser Studie eine Untersuchung des korrelativen Zusammenhangs zwischen der Wortproduktion in sprachrelevanten Arealen und psychopathologischen Summenscores. Diese fassen psychopathologische Einzelsymptome wie unter anderem semantische Paraphasien, inkohärente Sätze (Kircher, 2003) oder Spracharmut (Kircher et al., 2003) syndromatisch für positive bzw. negative FDS zusammen, sodass dadurch ein Trend abgebildet werden kann. Um etwaige Ausreißereffekte von einzelnen positiven bzw. negativen Symptomen eruieren zu können, müsste in einer post-hoc-Analyse eine Korrelation der Wörter pro 20-Sekunden-Block im STG bzw. Rolandischen Operculum mit den Subkategorien für positive bzw. negative FDS erfolgen. Weiterhin ist zu bedenken, dass in der klinischen Gruppe vorbestehend bereits eine medikamentöse Therapie mit Antipsychotika²⁵ erfolgte, welche insbesondere Einfluss auf die Positivsymptomatik einer Schizophrenie nehmen (Möller et al., 2009). In diesem Zusammenhang sollte auch der Einfluss von devianten dopaminergen, serotonergen und vor allem glutaminergen Transmittersystemen auf die Entstehung von FDS Erwähnung finden (Kircher

²⁵ Dabei handelt es sich vor allem um atypische Antipsychotika, welche ihren Wirkmechanismus über die Hemmung von Dopamin-D2-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran entfalten (Möller et al., 2009).

et al., 2018). Vor allem eine verringerte Dichte glutaminerger Synapsen im Bereich des STG bei Patienten mit Schizophrenie (Sweet et al., 2009) scheint zu einer verringerten neuronalen Konnektivität und zur Entstehung von positiven formalen Denkstörungen zu führen (Kircher et al., 2018). Als weitere Erklärungsmöglichkeit für die Negativkorrelationen zwischen der Wortproduktion in lateralisierten sprachrelevanten Arealen und der Psychopathologie, wäre eine Post-hoc-Analyse mit der Korrelation der Bildgebungsdaten im Bereich des rechten STG und IFG mit neuropsychologischen Aspekten wie Wortflüssigkeitsaufgaben (Bhojraj et al., 2009) von Interesse.

Die Hypothese 2, in der ein korrelativer Zusammenhang zwischen den invers lateralisierten Arealen in der Spontansprache von Patienten mit Schizophrenie vermutet wurde, kann angenommen werden.

4.4 Limitationen der Arbeit

Abschließend erfolgt ein Überblick über mögliche Limitationen der Arbeit. An erster Stelle ist die geringe Stichprobengröße in der klinischen ($n_{SZ} = 15$) bzw. Kontrollgruppe ($n_{KG} = 15$) zu nennen. Dies stellt einen limitierenden Faktor hinsichtlich der Aussagekraft beziehungsweise Übertragbarkeit der signifikanten Ergebnisse dar. Weiterhin muss auch der Heterogenität des Patientenkollektivs Rechnung getragen werden. Zum einen hinsichtlich der Geschlechtsheterogenität, wobei sich diesbezüglich zunächst keine signifikanten Gruppenunterschiede zur Kontrollgruppe zeigten. Allerdings fanden sich in der klinischen Gruppe nur zwei weibliche Studienteilnehmerinnen im Vergleich zu dreizehn männlichen Teilnehmern, sodass mögliche geschlechtsspezifische Einflussfaktoren auf die Lateralisation von Sprache nicht unberücksichtigt bleiben sollten. Zum anderen erfolgte keine strenge Vorauswahl hinsichtlich dominierender psychopathologischer Einzelphänomene wie in den Studien von Kircher (2001; 2003), in welchen das Patientenkollektiv streng nach den interessierenden psychopathologischen Befunden PFDS beziehungsweise NFDS selektiert wurde. Aus diesem Grund können auch andere, die Lateralisierung beeinflussende psychopathologische Phänomene, wie beispielsweise inhaltliche Denkstörungen, nicht ausgeschlossen werden. Schließlich stellt eine Limitation dieser Arbeit die nicht einheitliche antipsychotische Dauermedikation mit atypischen und

typischen Neuroleptika der klinischen Gruppe dar. Von dieser kann ein Einfluss auf die inverse Sprachlateralisierung nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnte analog zu den Studien von Kircher (2001; 2003) für den deutschsprachigen Raum gezeigt werden, dass bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen während der Produktion von Spontansprache ein primär rechtshemisphärisches neuronales Netzwerk aktiviert wurde. Die traditionellen Sprachareale auf dem linken IFG und STG wurden von der klinischen Gruppe invers in die rechte Hemisphäre lateralisiert. Darüber hinaus zeigten sich negative Korrelationen zwischen der Wortproduktion in diesen umgekehrt lateralisierten Arealen und psychopathologischen Testverfahren zur Objektivierung von PFDS. Je mehr Wörter die Patienten produzierten, desto geringer ausgeprägte positive formale Denkstörungen wiesen sie im SAPS bzw. TLI auf. Korrelative Zusammenhänge mit negativen FDS fanden sich nicht. Als mögliche Ursachen dieser Befunde sind neben einer inversen Lateralisierung des mentalen Lexikons bei Patienten mit Schizophrenie hirnstrukturelle Veränderungen im Sinne von Volumenreduktionen sprachrelevanter Areale, genetische Veränderungen, abweichende Transmittersysteme aber auch Einflüsse einer langwierigen antipsychotischen Medikation zu diskutieren.

5 Literaturverzeichnis

- AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde* (10., korrigierte Auflage). (2018). Hogrefe.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of general psychiatry*, 39(7), 784–788.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070020005>
- Andreasen, N. C. (1984a). *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*.
- Andreasen, N. C. (1984b). *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*.
- Andreasen, N. C. (1986). Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophrenia bulletin*, 12(3), 473–482.
<https://doi.org/10.1093/schbul/12.3.473>
- Asami, T., Saito, Y., Whitford, T. J., Makris, N., Niznikiewicz, M., McCarley, R. W., Shenton, M. E. & Kubicki, M. (2013). Abnormalities of middle longitudinal fascicle and disorganization in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 143(2-3), 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.030>
- Asarnow, R. F., Nuechterlein, K. H., Fogelson, D., Subotnik, K. L., Payne, D. A., Russell, A. T., Asamen, J., Kuppinger, H. & Kendler, K. S. (2001). Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. *Archives of general psychiatry*, 58(6), 581–588. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.6.581>
- Bhojraj, T. S., Francis, A. N., Rajarethinam, R., Eack, S., Kulkarni, S., Prasad, K. M., Montrose, D. M., Dworakowski, D., Diwadkar, V. & Keshavan, M. S. (2009). Verbal fluency deficits and altered lateralization of language brain areas in individuals genetically predisposed to schizophrenia. *Schizophrenia research*, 115(2-3), 202–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.033>
- Bleich-Cohen, M., Hendler, T., Kotler, M. & Strous, R. D. (2009). Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: an fMRI index of functional asymmetry. *Psychiatry research*, 171(2), 82–93. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.03.002>

- Bleich-Cohen, M., Sharon, H., Weizman, R., Poyurovsky, M., Faragian, S. & Hendler, T. (2012). Diminished language lateralization in schizophrenia corresponds to impaired inter-hemispheric functional connectivity. *Schizophrenia research*, 134(2-3), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.011>
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien: Mit einem Vorwort von Manfred Bleuler*. Ed. Diskord.
- Bleuler, E. & Bleuler, M. (1972). *Lehrbuch der Psychiatrie* (12. Aufl.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-96120-5>
- Brodmann, K. (1910). Feinere Anatomie des Großhirns. In G. Abelsdorff, R. Bárány, M. Bielschowsky, R. Bois-Reymond, K. Bonhoeffer, H. Boruttau, . . . K. Wilmanns (Hg.), *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie. Handbuch der Neurologie: Erster Band: Allgemeine Neurologie* (S. 206–307). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-34547-4_5
- Cavelti, M., Kircher, T., Nagels, A., Strik, W. & Homan, P. (2018). Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging findings. *Schizophrenia research*, 199, 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.051>
- Clemmer, E. J. (1980). Psycholinguistic aspects of pauses and temporal patterns in schizophrenic speech. *Journal of psycholinguistic research*, 9(2), 161–185. <https://doi.org/10.1007/BF01067469>
- Collins, A. M. & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, 82(6), 407–428. <https://doi.org/10.1037//0033-295X.82.6.407>
- Covington, M. A., He, C., Brown, C., Naçi, L., McClain, J. T., Fjordbak, B. S., Semple, J. & Brown, J. (2005). Schizophrenia and the structure of language: The linguist's view. *Schizophrenia research*, 77(1), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.016>
- Crow, T. J., Done, D. J. & Sacker, A. (1996). Cerebral lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia. *Schizophrenia research*, 22(3), 181–185. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(96\)00068-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(96)00068-0)

- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D. & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380(6574), 499–505.
<https://doi.org/10.1038/380499a0>
- DIMDI - ICD-10-GM Version 2020. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-f20-f29.htm>
- Docherty, N. M., DeRosa, M. & Andreasen, N. C. (1996). Communication disturbances in schizophrenia and mania. *Archives of general psychiatry*, 53(4), 358–364. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830040094014>
- Docherty, N. M., Evans, I. M., Sledge, W. H., Seibyl, J. P. & Krystal, J. H. (1994). Affective reactivity of language in schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 182(2), 98–102. <https://doi.org/10.1097/00005053-199402000-00006>
- Ebert, D. & Loew, T. (1999). *Psychiatrie systematisch* (3. Aufl.). *Klinische Lehrbuchreihe*. UNI-MED Verl.
- F4plus (Version 5.10.x) [Computer software]. (2017). <https://www.audiotranskription.de/>
- Falkai, P. (2008). Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn ; mit 35 Tabellen* (S. 36–43). Springer Medizin.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_4
- Falkai, P., Wittchen, H.-U., Döpfner, M., Gaebel, W., Maier, W., Rief, W., Saß, H. & Zaudig, M. (Hg.). (2018). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®* (2., korrigierte Auflage). Hogrefe. <https://doi.org/10.1026/02803-000>
- Falkai, P., Schmitt, A., Wobrock, T., Schneider-Axmann, T. & Gruber, O. (2010). Morphologische Veränderungen im ZNS bei Schizophrenie: Kernspintomographische Befunde und ihre Bedeutung. In H.-J. Möller & N. Müller (Hg.), *Schizophrenie — Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung* (S. 143–149). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-211-92215-6_10

- Fey, E. T. (1951). The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of consulting psychology*, 15(4), 311–319. <https://doi.org/10.1037/h0061659>
- Fleischhacker, W. W. & Hofer, A. (2012). Schizophrene Störungen. In G. Gründer & O. Benkert (Hg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (2. Aufl., S. 937–960). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-19844-1_75
- Fusar-Poli, P., Radua, J., McGuire, P. & Borgwardt, S. (2012). Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1297–1307. <https://doi.org/10.1093/sch-bul/sbr134>
- Gaebel, W. & Wölwer, W. (2010). *Themenheft 50 "Schizophrenie"*. <https://doi.org/10.25646/3154>
- Gauggel, S. (2008). Was ist Kognition? Grundlagen und Methoden. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 12–18). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_2
- Goldberg, T. E., Aloia, M. S., Gourovitch, M. L., Missar, D., Pickar, D. & Weinberger, D. R. (1998). Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1671–1676. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1671>
- Hahn, W. (2014). *Neuronale Verarbeitung von Nomen und Verben in der Spontansprache von Patienten mit Schizophrenie*. Unveröffentlichte Masterarbeit.
- Hasan, A., Wobrock, T., Großimlinghaus, I., Zielasek, J., Janssen, B., Reich-Erkelenz, D., Kopp, I., Gaebel, W. & Falkai, P. (2015). Die Aktualisierung der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie - aktueller Stand. *Die Psychiatrie*, 12(01), 19–27. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669870>
- Heilmann, C. & Künzel, J. (2001). Pausenverhalten und Sprechtempo beim Erzählen und Vorlesen: Eine phonetisch-sprechwissenschaftliche Studie. *Zeitschrift für Dialektologie und Linguistik*(114), 170–183.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S. (2001). *VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Hogrefe-Verlag.

- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W. & Dierks, T. (2008). Halluzinationen — Psychologie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn ; mit 35 Tabellen* (S. 393–411). Springer Medizin.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_32
- Indefrey, P. & Levelt, W. J.M. (2000). The neural correlates of language production. *The New Cognitive Sciences*, 845–864.
- Kiefer, M., Martens, U., Weisbrod, M., Hermle, L. & Spitzer, M. (2009). Increased unconscious semantic activation in schizophrenia patients with formal thought disorder. *Schizophrenia research*, 114(1-3), 79–83.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.024>
- Kircher, T. (2003). *Neuronale Korrelate psychopathologischer Symptome: Denk- und Sprachprozesse bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie*. Zugl.: Tübingen, Habil.-Schr., 2002. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie: Bd. 106*. Steinkopff.
- Kircher, T. (2008). Neurobiologische Fundierung von Sprach- und Denkstörungen bei Patienten mit Schizophrenie [Neurobiological foundations of thought and language disorder in schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76 Suppl 1, S24-32. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038124>
- Kircher, T., Bröhl, H., Meier, F. & Engelen, J. (2018). Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. *The Lancet Psychiatry*, 5(6), 515–526.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30059-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30059-2)
- Kircher, T., Krug, A., Stratmann, M., Ghazi, S., Schales, C., Frauenheim, M., Turner, L., Fährmann, P., Hornig, T., Katzev, M., Grosvald, M., Müller-Isberner, R. & Nagels, A. (2014). A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophrenia research*, 160(1-3), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.024>
- Kircher, T., Liddle, P., Brammer, M., Murray, R. & McGuire, P. (2003). Neuronale Korrelate "negativer" formaler Denkstörungen [Neural correlates of "negative" formal thought disorder]. *Der Nervenarzt*, 74(9), 748–754.
<https://doi.org/10.1007/s00115-003-1497-2>

- Kircher, T., Liddle, P. F., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M. & McGuire, P. K. (2001). Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 58(8), 769–774. <https://doi.org/10.1001/arch-psyc.58.8.769>
- Kircher, T., Liddle, P. F., Brammer, M. J., Williams, S.C.R., Murray, R. M. & McGuire, P. K. (2002). Reversed lateralisation of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 17, 183. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(02\)80788-X](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(02)80788-X)
- Kircher, T. & Nagels, A. (2015). Language Breakdown in Schizophrenia. *The Neurobiology of Language*, 887–897.
- Kircher, T., Oh, T. M., Brammer, M. J. & McGuire, P. K. (2005). Neural correlates of syntax production in schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 186, 209–214. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.209>
- Kirner, A., Zellagui, N. & Kircher, T. (2008). Formale Denkstörungen — Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 427–442). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_34
- Klaerding, C. & Kircher, T. (2008). Formale Denkstörungen — Bildgebung. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 443–455). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_35
- Klosterkötter, J. (2010). Früherkennung und Frühbehandlung schizophrener Psychosen. In H.-J. Möller & N. Müller (Hg.), *Schizophrenie — Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung* (S. 119–131). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-211-92215-6_8
- Knoblich, G., Stottmeister, F. & Kircher, T. (2004). Self-monitoring in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, 34(8), 1561–1569. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002454>
- Kraepelin, E. (1893). *Psychiatrie.: Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. A. Abel. [//catalog.hathitrust.org/Record/002085239](https://catalog.hathitrust.org/Record/002085239)

- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte: Achte, vollständig umgearbeitete Auflage*. Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Lauffer, H. & Bussmann, H. (2008). *Lexikon der Sprachwissenschaft* (4th ed.). Alfred Kröner Verlag. <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4341669>
- Lautenbacher, S. (2008). Negativsymptomatik — Psychologie. In T. Kircher & S. Gauggel (Hg.), *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn ; mit 35 Tabellen* (S. 532–538). Springer Medizin. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_42
- Leube, D. & Pauly, K. (2008). Ich-Störungen — Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 484–495). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_38
- Leudar, I., Thomas, P. & Johnston, M. (1994). Self-monitoring in speech production: effects of verbal hallucinations and negative symptoms. *Psychological medicine*, 24(3), 749–761. <https://doi.org/10.1017/s0033291700027902>
- Levelt, W. (1983). Monitoring and self-repair in speech. *Cognition*, 14(1), 41–104. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90026-4)
- Liddle, P. F. (1998). *The Thought and Language Index*. University of British Columbia.
- Liddle, P. F., Ngan, E. T. C., Caissie, S. L., Anderson, C. M., Bates, A. T., Qusted, D. J., White, R. & Weg, R. (2002). Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 181, 326–330. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.4.326>
- Lieb, K., Frauenknecht, S. & Brückner, A. (2019). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* (9. Aufl.). *Intensivkurs*.
- Matsumoto, K., Kircher, T., Stokes, P. R. A., Brammer, M. J., Liddle, P. F. & McGuire, P. K. (2013). Frequency and neural correlates of pauses in patients with formal thought disorder. *Frontiers in psychiatry*, 4, 127. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00127>

- McGrath, J. & Allman, R. (2000). Awareness and unawareness of thought disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 34(1), 35–42.
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2000.00699.x>
- Mehl, S. & Leube, D. T. (2012). Schizophrenie. In T. Kircher & S. Losekam (Hg.), *Kompendium der Psychotherapie: Für Ärzte und Psychologen ; mit 52 Abbildungen und 160 Arbeitsmaterialien auf CD-ROM* (S. 173–207). Springer Medizin.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-23664-8_9
- Mitchell, R. L. C. & Crow, T. J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 5), 963–978. <https://doi.org/10.1093/brain/awh466>
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2009). *Psychiatrie und Psychotherapie: Mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM] : 297 Abbildungen, 241 Tabellen* (4. Aufl.). *Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag.
- Morice, R. & McNicol, D. (1985). The Comprehension and Production of Complex Syntax in Schizophrenia. *Cortex*, 21(4), 567–580.
[https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(58\)80005-2](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(58)80005-2)
- Moritz, S. & Lincoln, T. (2008). Wahn — Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 456–467). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_36
- Northoff, G. (2008). Katatonie — Psychologie. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 560–566). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_44
- Oertel-Knöchel, V. & Linden, D. E. J. (2011). Cerebral asymmetry in schizophrenia. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 17(5), 456–467. <https://doi.org/10.1177/1073858410386493>
- Özgürdal, S. & Juckel, G. (2008). Verlauf kognitiver Störungen bei Schizophrenien. In *Neuropsychologie der Schizophrenie* (S. 58–69). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6_6
- Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (2019). *Physiologie* (9., vollständig überarbeitete Auflage).

- Poeck, K. & Hartje, W. (Hg.). (1989). *Flexibles Taschenbuch MED. Klinische Neuropsychologie: 18 Tabellen* (2. Aufl.). Thieme.
- Rapp, A. M., Langohr, K., Mutschler, D. E., Klingberg, S., Wild, B. & Erb, M. (2013). Isn't it ironic? Neural correlates of irony comprehension in schizophrenia. *PloS one*, 8(9), e74224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074224>
- Reitan, R. M., Wolfson, D. (1992). *Neuropsychological evaluation of older children*. Neuropsychology Press.
- Sans-Sansa, B., McKenna, P. J., Canales-Rodríguez, E. J., Ortiz-Gil, J., López-Araquistain, L., Sarró, S., Dueñas, R. M., Blanch, J., Salvador, R. & Pomarol-Clotet, E. (2013). Association of formal thought disorder in schizophrenia with structural brain abnormalities in language-related cortical regions. *Schizophrenia research*, 146(1-3), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.032>
- Sawa, A. & Snyder, S. H. (2002). Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5568), 692–695. <https://doi.org/10.1126/science.1070532>
- Schneider, K. (1959). *Klinische Psychopathologie: Fünfte, neu bearbeitete Auflage*. Georg Thieme Verlag.
- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D. & Coleman, M. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *The New England journal of medicine*, 327(9), 604–612. <https://doi.org/10.1056/NEJM199208273270905>
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J. & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(4), 1342–1356. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.015>
- Sommer, I.E.C., Ramsey, N. F. & Kahn, R. S. (2001). Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia research*, 52(1-2), 57–67. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00180-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00180-8)

- Sommer, I.E.C., Ramsey, N. F., Mandl, R.C.W. & Kahn, R. S. (2003). Language lateralization in female patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia research*, 60(2-3), 183–190. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00300-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00300-6)
- Spitzer, M., Braun, U., Maier, S., Hermle, L. & Maher, B. A. (1993). Indirect semantic priming in schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, 11(1), 71–80. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(93\)90040-P](https://doi.org/10.1016/0920-9964(93)90040-P)
- Spitzer, M. & Erk, S. (2006). *Forum Neuroscience: Schizophrenie: 12 Tabellen*. Thieme. <http://ebooks.thieme.de/9783131335517/1>
<https://doi.org/10.1055/b-002-19493>
- SPM - Statistical Parametric Mapping (Version 8) [Computer software]. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- SPSS Software (Version 25) [Computer software]. (2020). <https://www.ibm.com/de-de/analytics/spss-statistics-software>
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P. H., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., . . . Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>
- Sumner, P. J., Bell, I. H. & Rossell, S. L. (2018). A systematic review of the structural neuroimaging correlates of thought disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 84, 299–315. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.017>
- Sweet, R. A., Henteloff, R. A., Zhang, W., Sampson, A. R. & Lewis, D. A. (2009). Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(2), 374–389. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.67>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A. & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research*, 110(1-3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>

- Tesak, J. (2006). *Einführung in die Aphasiologie: 13 Tabellen* (2. Aufl.). Forum Logopädie. Thieme.
- Tremblay, P. & Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and language*, 162, 60–71.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004>
- Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (7. Auflage). Elsevier.
<https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5553843>
- Velakoulis, D., Wood, S. J., Wong, M. T. H., McGorry, P. D., Yung, A., Phillips, L., de Smith, Brewer, W., Proffitt, T., Desmond, P. & Pantelis, C. (2006). Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 139–149.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.139>
- Vilain, J., Galliot, A.-M., Durand-Roger, J., Leboyer, M., Llorca, P.-M., Schürhoff, F. & Szöke, A. (2013). Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie [Environmental risk factors for schizophrenia: a review]. *L'Encephale*, 39(1), 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.12.007>
- Wensing, T., Cieslik, E. C., Müller, V. I., Hoffstaedter, F., Eickhoff, S. B. & Nickl-Jockschat, T. (2017). Neural correlates of formal thought disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Human brain mapping*, 38(10), 4946–4965.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23706>
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16–25.
<https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>

6 Anhang

6.1 TAT



Abbildung A 1: Feld – Landarbeit (TAT Bild 1)



Abbildung A 2: Höhle (TAT Bild 2)



Abbildung A 3: Junge Frau und Mann (TAT Bild 3)



Abbildung A 4: Junger Mann und alter Mann (TAT Bild 4)



Abbildung A 5: Frau mit Kind auf Treppe (TAT Bild 7)



Abbildung A 6: Frau beobachtet zweite Frau (TAT Bild 10)

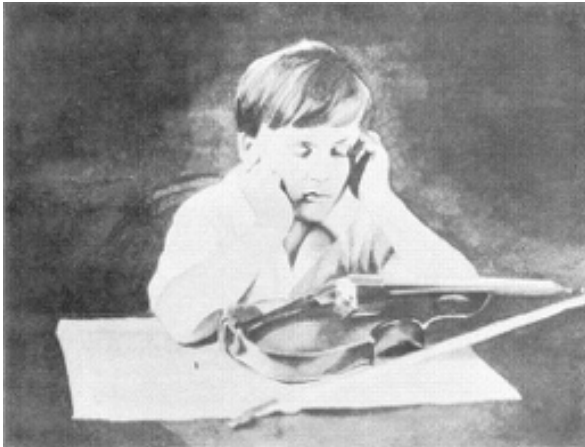


Abbildung A 7: Junge mit Geige (TAT Bild 12)



Abbildung A 8: Traurige Frau an Tür (TAT Bild 14)

Tabelle A 1: Reihenfolge Präsentation der TAT-Bilder

Reihenfolge 1	Bild Nr:	Reihenfolge 2	Bild Nr:
	1		14
	2		12
	3		10
	4		7
	7		4
	10		3
	12		2
	14		1

6.2 Spontansprachtranskript

Versuchsperson 101²⁶

#00:00:00-0# Pic 14

#00:00:00-5# Bild 14

#00:00:05-6# Vor mir eine ein #00:00:07-6# Bild. ... Eh eine schwarz-weiß #00:00:12-3# Aufnahme. Linker #00:00:15-6# Teil des #00:00:15-9# Bildes eine... eine..

0-20s: 16 w

#00:00:20-0# weibliche #00:00:20-7# Person, eine #00:00:21-8# Frau.... Im #00:00:24-3# Hintergrund #00:00:25-6# der #00:00:26-5# Leute ... eh, vermutlich bei der #00:00:30-0# Feldarbeit. ... #00:00:35-6# Eine #00:00:36-3# Person...steht hinter einem #00:00:39-9# Pferdchen.

20-40s: 19 w

#00:00:45-6# #00:00:55-6#..... #00:00:59-7# Rechter

40-60s: 1 w

#00:01:00-2# Rand

#00:01:00-5# Instruction 9

des #00:01:00-7# Bildes... eine weibliche #00:01:03-1# Person. #00:01:05-6# (hustet)

60-75s: Exp. Pause 1

#00:01:15-0# Pic 12

#00:01:15-5# Bild 12

#00:01:15-6# ... #00:01:22-8# Vor mir eine schwarz-weiß #00:01:24-2# Aufnahme, ein #00:01:25-1# Bild. #00:01:25-6# #00:01:29-0# Eh.... #00:01:32-8# Eine...ja

75-95s: 11 w

#00:01:35-0# vermutlich #00:01:35-6# eine #00:01:36-1# Trümmerlandschaft. #00:01:38-0# Steinbrocken. ... #00:01:42-1# Abbruchlaster. Handelt sich um eine

²⁶ Alle weiteren Spontansprachtranskripte finden sich mit Audio-Dateien auf der beiliegenden Daten-CD.

#00:01:45-6# schwarz-weiß #00:01:46-2# Aufnahme.

95- 115s: 12 w

#00:01:55-6# #00:02:05-6#

115-135s: 0 w

#00:02:15-5# Instruction 9

#00:02:15-6# #00:02:25-6#

135-150s: Exp. Pause 2

#00:02:30-0# Pic 10

#00:02:30-5# Bild 10

#00:02:35-6#... #00:02:37-6# Vor mir eine schwarz-weiß #00:02:39-1# Aufnahme mit einer weiblichen #00:02:41-2# Person im #00:02:42-0# Vordergrund. Im #00:02:43-7# Hintergrund eine männliche #00:02:45-1# Person. #00:02:45-6# Die weibliche #00:02:47-8# Person

150-170s: 20 w

hat den #00:02:50-8# Kopf nach links gedreht. Die männliche #00:02:55-4# Person #00:02:55-6# im #00:02:55-9# Hintergrund schaut die weibliche #00:02:57-9# Person an.. und...eh... hat vermutlich #00:03:05-6# eine ... #00:03:06-8# Zigarette #00:03:07-7# Zigarette oder eine..ein ... eh

170-190s: 27 w

eine #00:03:11-4# Pfeife im #00:03:12-0# Mund. #00:03:15-6# (hustet) #00:03:25-6#

190-210s: 4 w

#00:03:30-2# Bei der

#00:03:30-5# Instruction 9

Aufnahme handelt es sich vermutlich um eine #00:03:32-8# Aufnahme aus den siebziger#00:03:34-9# Jahren. #00:03:35-6#

210-225s: Exp. Pause 3

#00:03:45-0# Pic 7

#00:03:45-5# Bild 7

#00:03:45-6# #00:03:50-3# Vor mir schwarz-weiß #00:03:51-4# Aufnahme. Abgebildet zwei männliche #00:03:54-3# Personen. #00:03:55-6#... (hustet) #00:03:59-8# Die vordere Pers, die #00:04:01-0# Person im #00:04:01-5# Vordergrund schaut von mir aus

225-245s: 20 w

gesehen #00:04:05-6# nach links ins #00:04:07-4# Leere. Die hintere #00:04:09-4# Person schaut die vordere #00:04:11-0# Person.... leicht an den #00:04:14-2# Kopf leicht #00:04:15-6# zugewent. .. Zugewendet. Den #00:04:20-8# Kopf leicht zugewendet.

245-265s: 23 w

#00:04:25-6# #00:04:35-6#

265-285s: 0 w

#00:04:45-5# Instruction 9

#00:04:45-6# #00:04:55-6#

285-300: Exp. Pause 4

#00:05:00-0# Pic 4

#00:05:00-5# Bild 4

#00:05:04-7# Vor mir eine #00:05:05-6# schwarz-weiß #00:05:06-1# Aufnahme. ...Eh... im
#00:05:09-8# Vordergrund zwei #00:05:10-9# Personen. #00:05:15-6# Eh vermutlich zwei weib-
liche eh #00:05:18-8# Personen.

300-320s: 17 w

Im #00:05:20-2# Hintergrund ein #00:05:21-4# Treppenaufgang zu sehen. Eh.... #00:05:25-6#
#00:05:30-1# Die hintere #00:05:31-6# Person hält die vordere #00:05:33-2# Person vermut-
lich im #00:05:34-9# Arm. #00:05:35-6#

320-340s: 17 w

#00:05:45-6# Das #00:05:46-9# Gesicht der hinteren #00:05:47-8# Person ist zu erkennen. Das
#00:05:49-5# Gesicht der vorderen #00:05:50-5# Person ist nicht zu erkennen. #00:05:54-6#
Der#00:05:55-0# Gesichts #00:05:55-6# ausdrück der hinteren #00:05:56-6# Person leicht trau-
rig.

340-360s: 24 w

#00:06:00-5# Instruction 9

#00:06:05-0#

#00:06:05-6#

360-375s: Exp. Pause 5

#00:06:15-0# Pic 3

#00:06:15-5# Bild 3

#00:06:15-6# #00:06:20-3# Vor mir eine schwarz-weiß #00:06:21-5# Aufnahme. ... Abgebildet
#00:06:25-6# zwei weibliche #00:06:27-5# Personen. Im #00:06:29-5# Vordergrund eine weibli-
che #00:06:32-2# Person, welche den linken

375-395s: 18 w

#00:06:35-2# Arm #00:06:35-6# ein um den einen #00:06:37-7# Gegenstand hält. Die wie- vor-
dere weibliche #00:06:42-2# Person schaut von mir #00:06:45-6# aus gesehen nach links. Linker
#00:06:48-4# Rand des #00:06:49-0# Bildes. Linker #00:06:52-0# Rand. Die #00:06:53-0# Person

im #00:06:53-8# Hintergrund

395-415s: 29 w

#00:06:55-5# befindet sich in der #00:06:57-0# Bewegung. Vermutlich im #00:07:00-5# Lauf. Während des #00:07:01-6# Laufens. Die ... hintere #00:07:05-6# Person bewegt sich in #00:07:08-2# Richtung... linker #00:07:11-7# Bildrand.

415-435s: 20 w

#00:07:15-5# Instruction 9

#00:07:15-6# (hustet) Vorderer #00:07:17-5# Teil des #00:07:18-6# Bildes jetzt wieder ausgeprägt. #00:07:25-6#

435-450: Exp. Pause 6

#00:07:30-0# Pic 2

#00:07:30-5# Bild 2

#00:07:35-5# Vor mir eine schwarz-weiß #00:07:37-7# Aufnahme. ... (hustet) #00:07:43-9# Eh...zu sehen #00:07:45-6# eine eine möglicherweise eine #00:07:47-6# Tischplatte. Daran sitzen ein

450-470s: 17 w

männliches #00:07:51-4# Wesen. Ein ... #00:07:55-6# vielleicht ein #00:07:56-1# Junge. Er hat..er hält ein ein ja vielleicht einen #00:08:03-8# Bleistift im #00:08:04-6# Munde. #00:08:05-6#

470-490s: 17 w

#00:08:11-1#Der.. #00:08:11-7# Mensch, der... junge #00:08:14-4# Mann eh... #00:08:15-6# hält.. dargestellt.. trägt ein weißes #00:08:19-7# Hemd. Der #00:08:20-7# Hintergrund ist dunkel. #00:08:25-6#

490-510s: 16 w

Er wirkt nachdenklich.

#00:08:30-5# Instruction 9

#00:08:35-6#

510-525s: Exp. Pause 7

#00:08:45-0# Pic 1

#00:08:45-5# Bild 1

#00:08:45-6# #00:08:49-9# Vor mir eine schwarz-weiß #00:08:51-0# Aufnahme. Eine weibliche #00:08:54-3# Person, #00:08:55-6#welche.. eh... #00:09:00-6# entweder zur #00:09:01-4# Tür herein, hereinkommt, also (unv.)

525-545s: 17 w

#00:09:05-6# oder vor einer #00:09:06-3# Tür steht. Eh dies ist nicht genau zu erkennen.

#00:09:11-4# (hustet) Die #00:09:12-3# Person ist hell gekleidet. Sie hält sich #00:09:15-6# mit der.. linken #00:09:17-4# Hand an einem #00:09:18-8# Türrahmen fest, oder an einer #00:09:20-9# Tür. Mit der rechten #00:09:23-1# Hand hält sie sich den

545-565s: 40 w

#00:09:25-6# Kopf. #00:09:26-5# Gesicht nicht so genau zu erkennen.

#00:09:35-6#

565- 585s: 7 w

#00:09:45-5# Instruction 9

#00:09:45-6# #00:09:47-5# (hustet)

#00:09:55-6# #00:10:05-6# #00:10:14-6# Scanner aus

6.3 SAPS und SANS

Versuchsperson 101

Tabelle A 2: FDS-relevante SANS Subskalen mit Auswertung exemplarisch für VP 101 (alle weiteren s. Daten-CD)

II.AlogieParalogie	8.VerarmungSprechweise	0
	9.VerarmungGesprächsinhalt	0
	10.Sperrungen	1
	11.ErhoehteAntwortlatenz	1
	12.GlobalAlogie	1
	SANS2Alogie_SUMME	3

Tabelle A 3: FDS-relevante SAPS Subskalen mit Auswertung exemplarisch für VP 101 (alle weiteren s. Daten-CD)

IV.PositiveFDS	26.Entgleisung	4
	27.Tangentialitaet	1
	28.Inkoheranz	0
	29.UnlogischesDenken	0
	30.Umstaendlichkeit	4
	31.Rededrang	3
	32.Ablenkbarkeit	2
	33.Klangassoziationen	0
	34.Global_positiveFDS	4
	SAPS4posFDS_SUMME	18

6.4 TLI

Tabelle A 4: TLI Auswertung exemplarisch für VP 101(alle weiteren s. Daten-CD)

Sprach-armut	Ideen-armut	Persevera-tion	Inkohä-renz	Eigen-tüml. Wortge-brauc	Eigen-tüml. Sätze	Eigentüm-liche Logik	Ablenk-barkeit
0,75	0	0,25	0	0	0	0	0

6.5 Whole brain Analyse

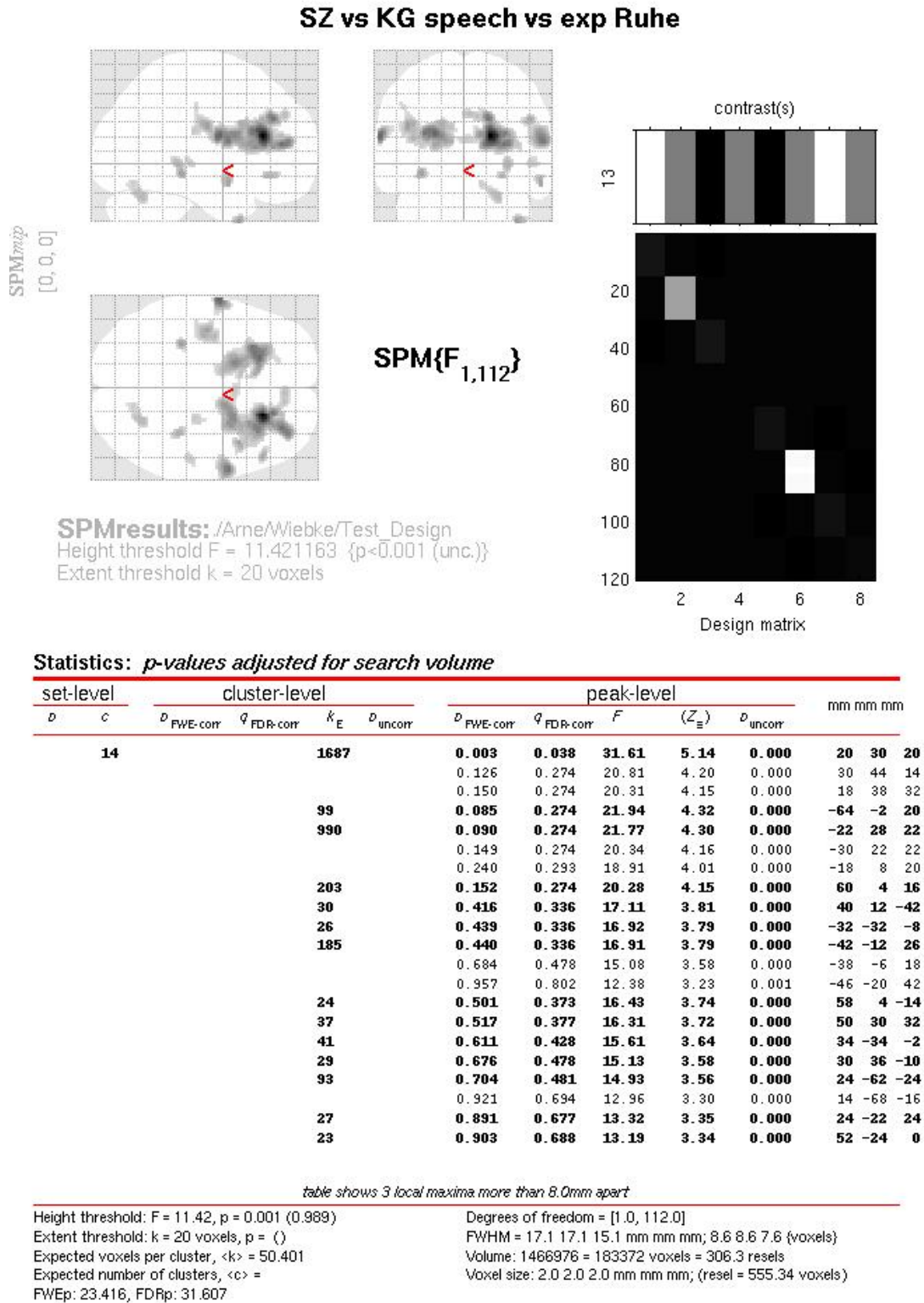


Abbildung A 9: Whole brain Analyse für die Bedingung SZ vs. KG speech vs. exp. Ruhe

6.6 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer im Rahmen meines vorklinischen und klinischen Studienabschnitts der Philipps-Universität in Marburg waren folgende Damen und Herren Professor*innen:

Bartsch, Becker, A., Becker, K., Becker, S., Bette, Bien, Boening, Cetin, Czubayko, Decher, Denkert, Dettmeyer, Eggers, Geraedts, Gress, Hofmann, Hertl, Hey, Hildebrandt, Hoyer, Kann, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Knake, Köhler, König, Kruse, Lohoff, Mahnken, Maier, Moll, Nenadic, Neubauer, Nimsky, Oberwinkler, Oliver, Pagenstecher, Plant, Rastan, Reese, Renz, Richter, Roelcke, Ruchholz, Schäfer, Schieffer, Schneider, Schütz, Sekundo, Sommer, Stuck, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Wilhelm, Wulff.

6.7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt den Betreuern meiner Arbeit: Herrn Prof. T. Kircher und Herrn Prof. Dr. A. Nagels. Bedanken für Ihre Unterstützung möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. B. Straube, Herrn Prof. A. Krug und vor allem Herrn Dr. C. Schales. Weiterhin bedanke ich mich bei allen Probandinnen und Probanden, die sich immer wieder vertrauensvoll in den Dienst der Wissenschaft stellen.

Mein größter Dank gilt schließlich meiner Familie: meinen Eltern und Steffen. Euch widme ich diese Arbeit- in liebevollem Dank für Wurzeln und Flügel.